

Reaktionen an Indolderivaten, XXXIV¹⁾

Stereoselektive Cyclisierungen in der Tetrahydro- β -carbolin-Reihe

Viqar Uddin Ahmad, Karl-Heinz Feuerherd und Ekkehard Winterfeldt*

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

Eingegangen am 18. Januar 1977

Die stereospezifische Cyclisierung definiert konfigurierter Olefine zu sterisch einheitlichen polycyclischen Indolderivaten wird an einigen typischen Beispielen demonstriert ($4 \rightarrow 8$; $27 \rightarrow 30$; $32 \rightarrow 33$; $47 \rightarrow 51 + 52$). Ein einfacher Zugang zum Yohimbansystem ist das Resultat dieser Studie.

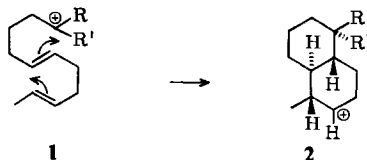
Reactions with Indole Derivatives, XXXIV¹⁾

Stereoselective Cyclisations in the Tetrahydro- β -carboline Series

The stereospecific cyclisation of definitely configured olefins to sterically uniform polycyclic indole derivatives is shown by means of some typical examples ($4 \rightarrow 8$; $27 \rightarrow 30$; $32 \rightarrow 33$; $47 \rightarrow 51 + 52$). A simple access to the yohimbane series results from this investigation.

Die Bildung polycyclischer Verbindungen über Cyclisierung definiert konfigurierter Olefin-Intermediate wurde bei der Untersuchung der Biogenese der Triterpene und Steroide als wichtiges und ausbaufähiges Syntheseprinzip entdeckt²⁾ und in dieser Verbindungs-kategorie auch sehr erfolgreich für nichtenzymatische „in vitro“-Cyclisierungen bei biogenese-orientierten Totalsynthesen angewendet.

Bei dieser Technik wird ein Carbenium-Ion in geeigneter Lage zu einer Doppelbindung erzeugt, so daß über einen 5- oder 6-gliedrigen Ring π -Elektronen und elektrophiles Zentrum in Wechselwirkung treten können.

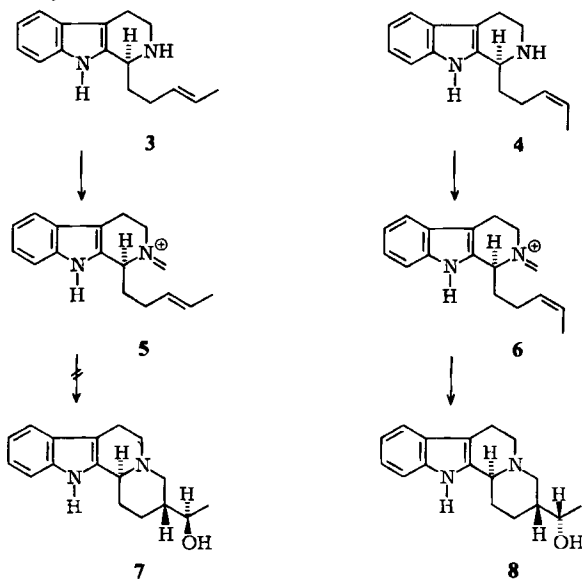


Das neu sich ausbildende Kation kann dann die π -Elektronen einer zweiten Doppelbindung als internes Nucleophil aufnehmen und somit einen weiteren Ring erzeugen ($1 \rightarrow 2$). Wichtig für den Prozeß ist, daß für das Edukt **1** günstige Voraussetzungen zur Ausbildung des Kationenzentrums geschaffen werden (gute Fluchtgruppe!).

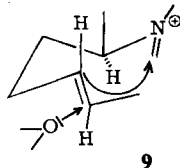
¹⁾ XXXIII. Mittel.: W. H. Müller, R. Preuß und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **110**, 2424 (1977).

²⁾ W. S. Johnson, Angew. Chem. **88**, 33 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 9 (1976); weitere Lit. s. dort.

Obwohl in der Terpen- und Steroidreihe sehr gute Resultate mit diesem Syntheseprinzip erreicht wurden, ist in der Alkaloidserie über Versuche in dieser Richtung nicht viel bekanntgeworden^{3,4,5}, obwohl gerade hier durch das Vorliegen des Stickstoffatoms die Bildung der positiv geladenen Vorstufen über Einführung von Iminiumsalzen besonders leicht realisiert werden kann. Über präparativ äußerst nützliche und bezüglich der Stereochemie eingehend studierte Cyclisierungsreaktionen berichtete *Speckamp*⁶) zwar aus der Reihe der Acyl-iminiumsalze, eine detaillierte Studie der Stereospezifität bei Imoniumsalzen steht jedoch noch aus, und wir haben daher den sterischen Verlauf dieser Cyclisierung an definiert konfigurierten Olefinen der Tetrahydro- β -carbolin-Serie (3; 4) untersucht und berichten hier über Anwendungen zur stereoselektiven Synthese tetra- und pentacyclischer Indolderivate.



Als einfache Beispiele untersuchten wir zunächst die *cis,trans*-isomeren 1-(3-Pentenyl)-tetrahydro- β -carboline 3 und 4. Beim Durchlaufen eines sesselförmigen Übergangszustandes (9) sollte 3 das Carbinol 7, 4 dagegen das Carbinol 8 hervorbringen.



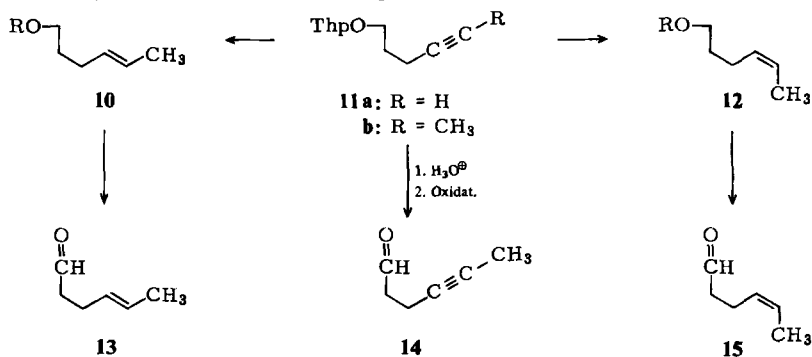
³) Zum Mechanismus: C. A. Grob und R. A. Wohl, *Helv. Chim. Acta* **49**, 2175 (1966); A. C. Cope und W. D. Burrows, *J. Org. Chem.* **31**, 3099 (1966).

⁴) Isochinolin-Serie: H. Henecka, *Liebigs Ann. Chem.* **583**, 110 (1953); R. G. Kinsman und S. F. Dyke, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2231.

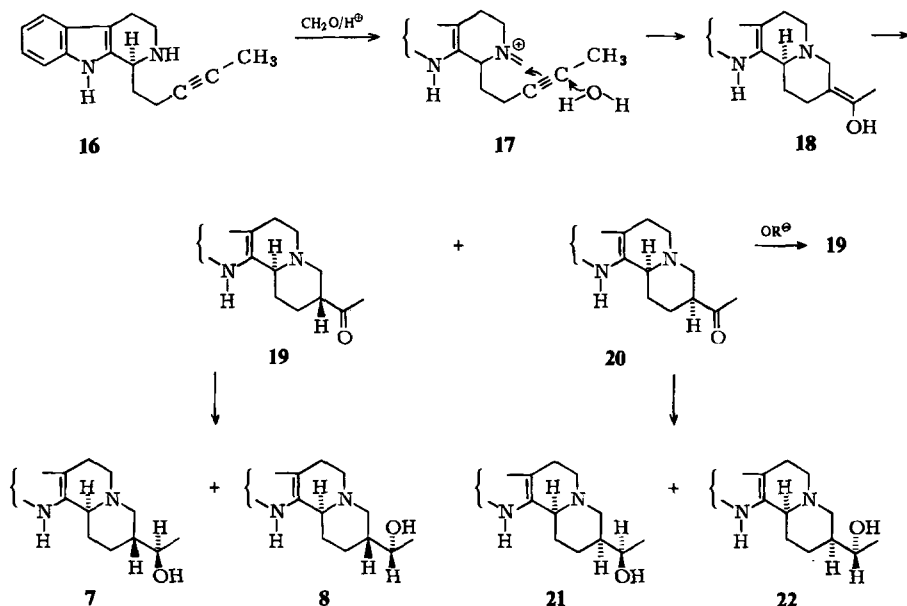
⁵) Lupinenalkaloide: F. Bohlmann und E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **93**, 1956 (1960); F. Bohlmann, E. Winterfeldt, H. Overwien und H. Pagel, *Chem. Ber.* **95**, 944 (1962).

⁶) J. Dijkink und W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4047; **1977**, 935; Tj. Boer-Terpstra, J. Dijkink, H. E. Schoemaker und W. N. Speckamp, *ebenda* **1977**, 939; weitere Lit. s. dort.

Da in beiden Verbindungen drei definiert konfigurierte sp^3 -hybridisierte Zentren vorliegen, und da zusätzlich dieser Struktur- und Konfigurationstyp in einigen Alkaloiden anzutreffen ist, kommt diesem Geschehen praktische Bedeutung zu.



Die Synthese der Vorstufen gelingt, ausgehend vom Tetrahydropyranylether des Pentinols⁷⁾ 11a, über das Methylierungsprodukt 11b. Dieses kann über chemische Reduktion und Oxidation mit Pyridinium-chlorochromat⁸⁾ in den *trans*-Aldehyd 13 und alternativ mit Hilfe von Lindlar-Katalysator und ebenfalls durch Oxidation in den *cis*-Aldehyd 15 übergeführt werden. Durch direkte Oxidation erhält man nach Hydrolyse des Tetrahydropyranylethers 11b den Acetylenaldehyd 14, der, mit Tryptamin nach Pictet-Spengler zum Tetrahydro- β -carbolin-Derivat 16 cyclisiert, eine einfache Modellverbindung zum Studium der Cyclisierungsreaktion ergibt.



⁷⁾ G. Eglinton, E. R. H. Jones und M. C. Whiting, J. Chem. Soc. 1952, 2873.

⁸⁾ E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.

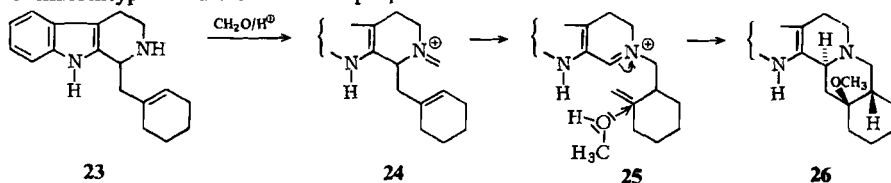
Umsetzung von **16** mit Formaldehyd in wäßriger Essigsäure führt glatt zum Gemisch der bekannten⁹⁾ stereoisomeren Ketone **19** und **20** als Produkt der kinetisch gelenkten Protonierung des primär sich ausbildenden Enols **18**. Durch Behandlung mit Alkohol wird dieses Gemisch erwartungsgemäß in das thermodynamisch stabile einheitliche Keton **19** mit äquatorialer Acetylgruppe übergeführt.

Boranatreduktion der reinen Ketone **19** und **20** liefert jeweils zwei Carbinole^{9,9a)}, denen die Konfigurationen **7** und **8** bzw. **21** und **22** zukommen müssen, ohne daß eine zweifelsfreie eindeutige Zuordnung zu diesem Zeitpunkt möglich wäre. Wichtig ist jedoch, daß damit alle denkbaren Stereoisomeren der tetracyclischen Carbinolreihe mit α -ständigem 3-H^{*)} vorliegen und sich herausstellt, daß sie durch DC-Analyse zweifelsfrei unterschieden werden können, so daß die Produkte der Olefincyclisierung leicht zuzuordnen sein sollten.

Die Tetrahydro- β -carbolin-Derivate **3** und **4** lassen sich ebenfalls durch *Pictet-Spengler*-Cyclisierung darstellen, jedoch enttäuscht die *trans*-Verbindung **3** beim anschließenden Cyclisierungsversuch gründlich. Zwar zeigt die DC-Analyse rasche Abreaktion des Ausgangsmaterials, isoliert wird jedoch nur ein komplexes Gemisch sehr polarer Reaktionsprodukte.

Der Grund für dieses Versagen ist unklar, zumal die korrespondierende *cis*-Verbindung **4** glatt cyclisiert und einen sterisch einheitlichen, kristallinen Alkohol liefert. Da diese Verbindung bei der DC-Analyse identisch ist mit dem Reduktionsprodukt^{9a)} aus dem thermodynamisch stabilen Keton **19**, wurde ihm die Konfiguration des sterisch einheitlichen Carbinols **8** zugewiesen (*cis*-Ständigkeit der Protonen im Übergangszustand). Das Kernresonanzspektrum des korrespondierenden Acetats belegt durch ein scharfes Acetatsingulett sowie ein ebenfalls scharfes Methyldoublett die sterische Einheitlichkeit des Carbinols, und es zeigt dieses Produkt, daß das Verfahren durchaus taugt, ebenso wie in der carbocyclischen Reihe aus definiert konfigurierten Olefinen sp^3 -hybridisierte Zentren hervorzubringen.

Anschließend studierten wir die Möglichkeiten, pentacyclische Verbindungen des Yohimbintyps auf diese Weise zu präparieren.



Vor einiger Zeit gewannen wir bereits aus dem Olefin **23** den pentacyclischen Ether **26**¹⁰⁾, und die UV-Spektren während der Reaktion zeigten klar, daß das Iminiumsalz **24** nicht direkt cyclisiert, sondern erst nach einer bereits bei tiefer Temperatur rasch ablaufenden, ladungsinduzierten 3,3-sigmatropen Umlagerung zu **25**. Es entsteht dann ein sterisch einheitliches Cyclisierungsprodukt, dem auf Grund von IR- und NMR-Spektren (Konfiguration am C-3) und auf Grund mechanistischer Überlegungen (Retro-Grob-Fragmentierung) die DE-*cis*-Konfiguration **26** zugewiesen wurde.

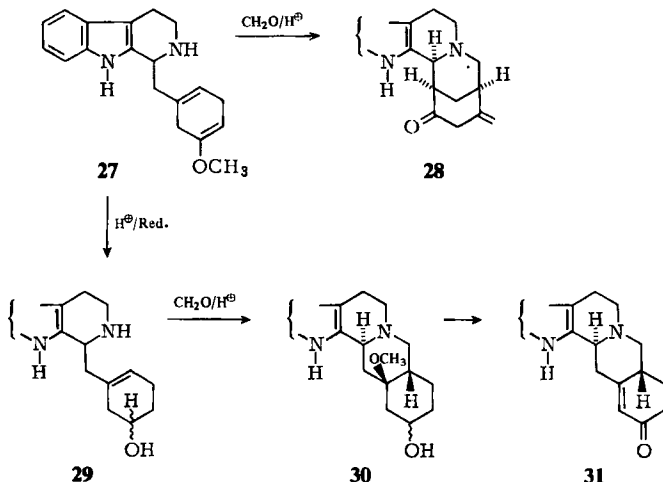
^{*)} Bezifferung des Ringgerüsts nach M. Hesse, „Indolalkaloide in Tabellen“, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964.

⁹⁾ E. Winterfeldt, H. Radunz und T. Korth, Chem. Ber. **101**, 3172 (1968).

^{9a)} Stereoselektivität der Reduktion ist nicht zu erwarten, s. dazu: E. Winterfeldt, A. J. Gaskell, T. Korth, H. E. Radunz und M. Walkowiak, Chem. Ber. **102**, 3558 (1969).

¹⁰⁾ E. Winterfeldt und W. Franzischka, Chem. Ber. **101**, 2938 (1968).

Angestrebt wird seitdem, den Ring E zu funktionalisieren. Erwartet wird davon neben der Möglichkeit, zum Substitutionsmuster des Yohimbins und Reserpins zu gelangen, eine gezielte Aktivierung zur Eliminierung der in den Alkaloiden nicht auftretenden OCH_3 -Gruppe.



Das aus dem korrespondierenden Aromaten durch *Birch*-Reduktion gut zugängliche Dien **27** weicht unter Beteiligung der Enoletherdoppelbindung am Cyclisierungsprozeß in die Serie der Bicyclen vom Typ **28** aus¹¹⁾. Um diesen Weg zu blockieren, hydrolysierte man den Enolether milde zum dekonjugierten Keton (UV-, IR-Daten), das nach sofortiger Reduktion zum Carbinol **29** unverzüglich der Cyclisierungsreaktion unterworfen wurde. Trotz Überspringung der Zwischenstufen wurde in hoher Ausbeute das Gemisch der epimeren Alkohole **30** isoliert und in dieser Form charakterisiert.

Um zu belegen, daß die Stereoisomerie ausschließlich im Carbinolzentrum lokalisiert ist, wurde nach *Pfitzner-Moffat* oxidiert, wobei sich jedoch herausstellte, daß bereits während dieser Reaktion in erheblichem Maße Eliminierung erfolgt war, und man rührte daher, um diesen Prozeß zu vervollständigen, einige Stunden mit Kalium-*tert*-butylat nach. Man erhält dann das früher bereits in mehrstufiger Synthese von uns¹²⁾ und anderen^{13, 14)} bereitete ungesättigte Keton **31**.

Damit ist gezeigt, daß über Olefincyclisierung wohlfeile *Birch*-Produkte in wenigen Stufen mit hohen Ausbeuten stereoselektiv in Yohimban-Derivate überführbar sind. Trotz dieses befriedigenden chemischen Resultates sind doch nach wie vor die stereochemischen Argumente zur Konfiguration von **26** und **30** recht mager.

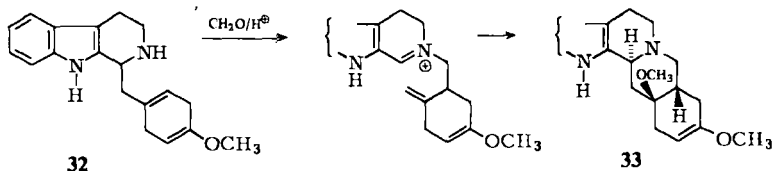
Hier konnte man Erwartungen in den Enolether **32** setzen, der ebenfalls leicht durch *Birch*-Reduktion zu gewinnen ist, und bei dem eine Intervention der Enoletherdoppelbindung beim Cyclisierungsprozeß aus räumlichen Gründen nicht befürchtet zu werden braucht.

¹¹⁾ H. Rischke, J. D. Wilcock und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **106**, 3106 (1973).

¹²⁾ Vorschrift unter Lit.¹¹⁾, Synthese der Vorstufen s. u. M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. E. Radunz und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **105**, 2126 (1972).

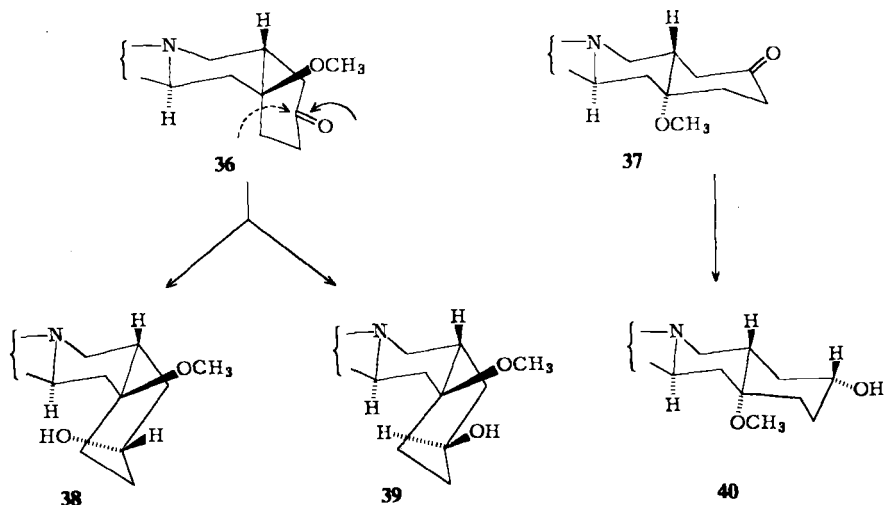
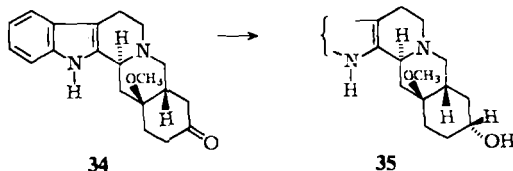
¹³⁾ G. A. Swan, J. Chem. Soc. **1950**, 1534.

¹⁴⁾ C. Szántay, K. Honaty, L. Töke und L. Szabó, Chem. Ber. **109**, 1737 (1976).



32 cyclisiert nach üblicher Absolvierung der bereits erwähnten 3,3-sigmatropen Umlagerung zum sterisch einheitlichen, kristallinen Enoether **33**. Zum Konfigurationsstudium wurde durch Hydrolyse das Keton **34** bereitet.

Die Substanzen **33** wie **34** lassen auf Grund der IR- und NMR-Daten keine Zweifel, daß *trans*-Chinolizidine vorliegen^{15,16}. Über die Konfiguration der Ringverknüpfung liefert die Hydridreduktion des Ketons **34** interessante Informationen. Es wird nämlich bei der Reduktion mit dem sperrigen Kalium-selectrid in einer sehr langsamen Reaktion, aber mit ausgezeichneter Stereoselektivität, nur ein einziges Carbinol gebildet, dem die Konfiguration **35** mit axialer Hydroxylgruppe zukommen muß (s. NMR-Daten). Dieses Resultat ist nur mit der *cis*-DE-Ringverknüpfung vereinbar.



Die Konformation **36** dieses Ketons zeigt, daß prinzipiell beide Angriffsrichtungen sterisch behindert sind, die β -Seite durch die 1,4-ständige OCH_3 -Gruppe, die α -Seite durch die spezielle

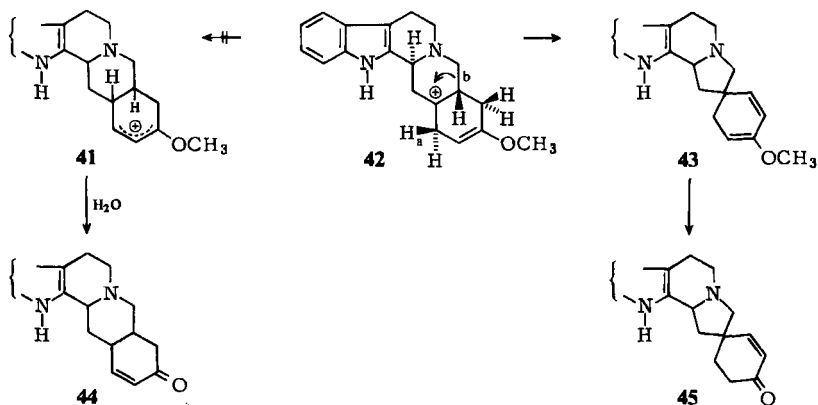
¹⁵⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).

¹⁶⁾ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. V. Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Am. Chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

cis-Faltung der D/E-Ringe. Nur durch Eindringen in die Höhle des gefalteten *cis*-Ringsystems könnte das Reduktionsmittel von der Innenseite angreifen (s. gestrichelten Pfeil). Es nimmt daher nicht wunder, daß ein sperriges Reagenz bestenfalls noch die Barriere der β -ständigen Methoxygruppe überwindet (s. ausgezogenen Pfeil) und somit das α -konfigurierte axiale Carbinol **35** erzeugt. Bei Vorliegen der *trans*-DE-Verknüpfung sieht man an der Konformation **37**, daß der zum thermodynamisch stabilen, äquatorialen Carbinol führende β -Angriff überhaupt keine Behinderung erfährt, während der zum axialen Alkohol führende α -Angriff durch die axiale Methoxygruppe eindeutig behindert ist. Daß ein sperriges Reagenz ausgerechnet diesen Annäherungsweg wählen sollte, ist schwer einzusehen.

Damit ist die angegebene Konfiguration **34** für das Hydrolyseprodukt als verbindlich anzusehen und, da im Zuge der milden Hydrolyse eine Konfigurationsumwandlung an den drei sp^3 -hybridisierten Zentren ausgeschlossen werden kann, ist auch dem Enolether die gleiche Konfiguration zuzuweisen.

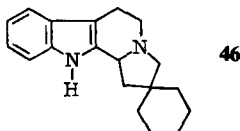
Eine bemerkenswerte Reaktionsweise registrierten wir bei dem Versuch, das nach 3,3-sigmatropem Prozeß und Cyclisierung auftretende Kation **42** sich in einem nucleophil-freien Medium durch Umlagerung stabilisieren zu lassen.



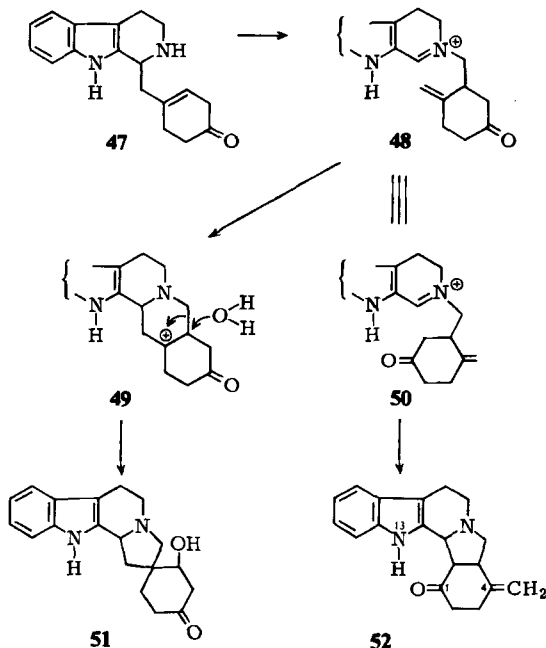
Erwartet worden war Hydridverschiebung (Bindung a) zum resonanzstabilisierten Kation **41**, das dann zum ungesättigten Keton **44** hingeführt hätte. Tatsächlich tritt auch bei der anschließenden Hydrolyse ein α,β -ungesättigtes Keton auf, und die spektroskopischen Daten (IR, UV, NMR) deuten auch zweifelsfrei auf ein derartiges Sechsring-Keton.

Zweifel an der Konstitution **44** traten jedoch auf, als alle Versuche fehlschlagen, die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Ketons über Michael-Addition zu funktionalisieren. Tatsächlich lehrte das daraufhin angefertigte ¹³C-NMR-Spektrum eindeutig, daß nicht die Konstitution **44**, sondern das Spirosystem **45** vorliegen muß, denn ein Singulett für ein Spiro-Kohlenstoffatom in der Region der sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatome ist mit der Konstitution **44** nicht vereinbar. Vergleiche mit γ -disubstituierten Cyclohexenonderivaten zeigten zusätzlich, daß ein solches Strukturelement vorliegen muß. Die Bildung dieses Produktes wird über Wagner-Meerwein-Umlagerung der Bindung b ausgelöst, anschließender Protonverlust führt dann zur Doppelbindung. Wird **45** durch eine Reduktionssequenz in die entsprechende sauerstofffreie gesättigte

Verbindung **46** übergeführt, so zeigt auch diese im ^{13}C -NMR-Spektrum die Spiro-Anordnung¹⁷⁾.



Dieses Resultat zeigt, daß das Yohimbansystem nur über raschen Nucleophileinfang des Intermediär-Kations zu erreichen ist, interne Stabilisierung führt zum Spiro-cyclohexenon-Typ. Dieser Reaktionsweg wird auch bei Vorliegen der Ketogruppe im Edukt eingeschlagen. So liefert das durch Hydrolyse aus **32** darstellbare Keton **47** selbst in Gegenwart des Nucleophils Wasser als Hauptprodukt, über **49**, das Hydratisierungsprodukt **51** des Cyclohexenons, das offenbar durch direkten Abfang des bei der Umlagerung gebildeten sekundären Kations entsteht, denn die ungesättigte Verbindung **45** wird unter diesen Bedingungen nicht hydratisiert. In geringem Ausmaß konkurriert die Enolform des Ketons mit der exocyclischen Doppelbindung, und in einer normalen Mannich-Kondensation bildet sich das Keton **52**.



Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die stete Förderung unserer Untersuchungen, der *BASF Aktiengesellschaft* und den *Farbwerken Hoechst AG* für Chemikalienspenden. Diese Arbeit wurde durch Lottomittel des *Landes Niedersachsen* sehr wirksam gefördert, und auch für diese Hilfe sind wir sehr dankbar. Der *Alexander von Humboldt-Stiftung* gilt unser Dank, sie hat Dr. Viqar Uddin Ahmad durch Gewährung eines Forschungsstipendiums die Mitarbeit an diesen Untersuchungen ermöglicht.

¹⁷⁾ Die direkte Bildung von Spiroverbindungen bei Cyclisierungen dieser Art beschreiben M. Onda, K. Abe und K. Yonezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **16**, 2005 (1968).

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 457, in Chloroform bzw. als KBr-Preßling. – UV-Spektren: Beckman DB-GT, in Methanol. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian HA 100, Tetramethylsilan als Locksubstanz. – $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker WH 90-Gerät. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. – Massenspektren: CH-5 der Firma Varian MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen.

Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm), bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt und sind in vielen Fällen Zersetzungspunkte. Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Techn. Univ. Hannover.

1-(3-Pentynyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**16**): 2.80 g 4-Hexin-1-ol wurden nach der Vorschrift von Corey⁸⁾ mit 18.5 g Pyridinium-chlorochromat in 350 ml Methylchlorid oxidiert. Nach 4 h bei Raumtemp. dekantierte man die Methylchloridphase durch eine kurze Kieselgelsäule. Der harzige Rückstand wurde mehrfach mit Methylchlorid gewaschen und auch diese Lösung durch die Säule filtriert. Das Filtrat dampfte man i. Vak. ein und erhielt 2.20 g rohen Aldehyd, der ohne weitere Reinigung mit 2.50 g Tryptamin-hydrochlorid 2 d bei 45°C in einer Mischung von 20 ml Dioxan und 20 ml Wasser unter Stickstoff stehengelassen wurde. Nach dem Eingießen in verd. Natriumcarbonatlösung und Extrahieren mit Methylchlorid erhielt man nach Abdampfen des Solvens i. Vak. 2.1 g (69%) des kristallinen **16** vom Schmp. 114–115°C.

UV (CH₃OH): λ_{max} 289, 278, 270, 224 nm (qualitativ). – IR (CHCl₃): NH 3470 cm⁻¹. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): NH τ = 1.96 [1] breit, 8.30 [1], arom. H 3.0–2.5 [4] m, –C≡C–CH₃ 8.25 [3] tr (J = 2.5 Hz). – MS (250°C): M⁺ 238 ME (20%), 223 (8), 171 (100), 156 (18).

Für die Analyse wurde das Hydrochlorid bereitet, Schmp. 235–237°C.

C₁₆H₁₉ClN₂ (274.8) Ber. C 69.94 H 6.92 Cl 12.93 N 10.20
Gef. C 70.36 H 7.08 Cl 13.25 N 10.17

3 α -Acetyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (**19**): Zu 100 mg **16** in 2 ml Eisessig gab man 0.2 ml einer 40proz. wäbr. Formaldehydlösung und 0.4 ml Wasser. Nach Stehenlassen über Nacht wurde mit Wasser verdünnt, mit gesätt. Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand zeigte das gleiche DC-Verhalten wie die unter Lit.⁹⁾ bereiteten stereoisomeren Ketone. Man ließ daher die Mischung 1 h in einer 5proz. Natriummethylatlösung in Methanol bei Raumtemp. stehen, goß dann in Wasser ein und extrahierte erneut mit Ether. Nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 30 mg (49%) des kristallinen **19**, das in Schmp., DC-Verhalten, IR- und NMR-Spektrum Identität zeigte mit einem auf anderem Wege bereiteten Präparat⁹⁾.

1-(cis-3-Pentenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**4**): 3.0 g 4-Hexin-1-ol hydrierte man in Gegenwart von Lindlar-Katalysator (Fluka) ohne Solvens bis zur Aufnahme von 1 mol Wasserstoff. Anschließend wurde in 300 ml Methylchlorid aufgenommen und vom Katalysator abfiltriert. Man fügte sodann 15.0 g Pyridinium-chlorochromat hinzu und oxidierte wie unter **16** angegeben. Nach der Aufarbeitung (s. o.) wurde der Aldehyd mit Tryptamin-hydrochlorid zum β -Carbolin **4** abgefangen. Umsetzung und Isolierung erfolgten wie bei **16**, und man erhielt die ölige Base in einer Ausb. von 50%.

UV (CH₃OH): λ_{max} 290, 280, 274, 224 nm (qualitativ). – IR (CHCl₃): NH 3475 cm⁻¹. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): CH₃ τ = 8.40 [3] d (J = 5.0 Hz), NH 8.28 [1] breit, 2.20 [1] breit, arom. H 2.5–3.1 [4] m, olefin. H 4.30–4.75 [2] m. – MS (220°C): M⁺ 240 ME (20%), 171 (100), 156 (10).

Charakterisiert wurde die Substanz als Hydrochlorid vom Schmp. 238–240°C.

C₁₆H₂₁ClN₂ (276.8) Ber. C 69.43 H 7.59 N 10.12 Gef. C 69.39 H 7.67 N 10.09

Diese Verbindung unterschied sich in allen Eigenschaften von der Base 3 mit *trans*-Doppelbindung, die sich bildete, wenn das nach *Crombie* und *Harper*¹⁸⁾ gewonnene *trans*-4-Hexen-1-ol auf die gleiche Weise oxidiert und mit Tryptamin-hydrochlorid cyclisiert wurde. Man erhielt dann in vergleichbarer Ausbeute:

1-(trans-3-Pentenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin (3)

UV (CH₃OH): λ_{max} 290, 280, 273, 225 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): NH 3480, *trans*-Doppelbindung 970 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): CH₃ τ = 8.36 [3] d (*J* = 6 Hz), NH 8.35 [1] breit, 2.20 [1] breit, arom. H 2.4–3.0 [4] m, olefin. H 4.4–4.6 [2] m. — MS (280°C): M⁺ 240 ME (15%), 171 (100), 156 (9).

Auch diese Base wurde als *Hydrochlorid* analysiert.

C₁₆H₂₁ClN₂ (276.8) Ber. C 69.43 H 7.59 N 10.12 Gef. C 69.26 H 7.68 N 10.05

3α-(1-Hydroxyethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin (8): 100 mg der *cis*-Base 4, gelöst in 2 ml Eisessig, versetzte man mit 0.2 ml 40proz. Formaldehydlösung und 0.2 ml Wasser. Nach 24 h bei Raumtemp. wurde mit gesätt. Natriumcarbonatlösung alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Den nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand behandelte man bei 50°C 10 min mit einer 5proz. methanol. Kalilauge, verdünnte dann mit Wasser und extrahierte mit Ether. Den nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand reinigte man durch präp. DC und erhielt auf diese Weise nach Kristallisation aus Aceton 70 mg (63%) **8** vom Schmp. 199–200°C. Diese kristalline, sterisch einheitliche Verbindung zeigte im DC-Verhalten und im Massen- sowie UV- und IR-Spektrum Identität mit dem bekannten⁹⁾, kristallinen Carbinol, das durch Boranatreduktion des thermodynamisch stabilen Ketons **19** mit α-konfigurierter Acetylgruppe entsteht.

15β-Methoxyyohimban-17-ol (30): 551 mg Enolether 27¹¹⁾ ließ man zur Etherspaltung in 10 ml Eisessig und 20 ml Wasser 1 h bei Raumtemp. stehen. Man reduzierte dann mit einem Überschuß an Natriumborant (DC-Kontrolle!), versetzte mit 30 ml gesätt. Natriumcarbonatlösung und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Das Solvens wurde nach dem Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. verdampft und 208 mg des Rückstandes, in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst, mit 1 ml methanol. Formaldehydlösung und 2 ml Eisessig 1 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man verdünnte sodann mit 200 ml Methanol, ließ 2 d stehen, verdampfte das Solvens i. Vak., verteilte den Rückstand in Methylenchlorid und gesätt. Natriumcarbonatlösung und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 232 mg (96%) des kristallinen **30**. Schmp. 229°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. — IR (KBr): NH 3420, OH 3280, C–O–C 1060 cm⁻¹. — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): NH τ = –0.3 [1] s, arom. H 2.6–3.2 [4] m, CHO 5.9 [1] m, OH 6.12 [1] breit, OCH₃ 6.82 [3] s, 6.82 [1] tr (*J* = 2.5 Hz), übrige H 6.8–8.6 [15] m. — MS (140°C): M⁺ 327 ME (21%), 326 (100), 325 (70), 311 (11), 297 (18), 296 (58), 295 (41), 294 (48), 235 (11), 225 (14), 197 (21), 184 (29), 171 (18), 170 (23), 169 (30), 168 (16), 156 (20).

C₂₀H₂₆N₂O₂ (326.4) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58 Gef. C 72.58 H 7.84 N 7.10

15,16-Dehydroyohimban-17-on (31): 194 mg **30** löste man zusammen mit 356 mg Dicyclohexylcarbodiimid in 5 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid und fügte 87 mg kristalline Phosphorsäure hinzu. Nach 16 h bei Raumtemp. verdünnte man mit Methylenchlorid und extrahierte dieses wie den ausgefallenen Niederschlag mit wäbr. Essigsäure. Nach dem Alkalisieren mit gesätt. Natriumcarbonatlösung extrahierte man mit Methylenchlorid, verdampfte das Solvens i. Vak. und löste den Rückstand in 3 ml wasserfreiem Dioxan. Nach Zusatz einer Spatelspitze Kalium-*tert*-butylat wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser, Extrahieren mit Methylenchlorid und Verdampfen des Solvens i. Vak. reinigte man eine Probe durch präp. DC und erhielt

¹⁸⁾ *L. Crombie* und *S. H. Harper*, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1707.

kristallines **31**, das in IR-, UV- und NMR-Spektren sowie im DC-Verhalten Identität mit einer früher bereiteten Probe^{13,14)} zeigte.

15β-Methoxyyohimban-18-on (**34**): Diese Verbindung konnte jetzt nach einer vereinfachten Vorschrift in einem einzigen Arbeitsgang gewonnen werden. Dazu löste man 1.0 g des Amins **32**¹⁹⁾ in 40 ml wasserfreiem Methanol und gab 4.5 ml Eisessig und 2.5 ml einer 30proz. methanol. Formaldehydlösung hinzu. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. fügte man 200 ml wasserfreies Methanol hinzu, rührte bei Raumtemp. über Nacht und verdampfte das Solvens i. Vak. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 100 ml 0.3 N HCl 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Alkalisieren mit Natriumcarbonatlösung und Extraktion mit Methylenchlorid erhielt man nach Abdampfen des Solvens i. Vak. ein öliges Rohprodukt, das bei der Kristallisation aus Aceton/Ether 631 mg (57%) **34** lieferte. IR-Spektrum und DC-Verhalten belegen die Identität mit früher¹⁹⁾ beschriebenem Material.

15β-Methoxyyohimban-18α-ol (**35**): 502 mg **34** in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzte man bei -10°C mit 10 ml Selectrid²⁰⁾ und rührte noch 3 h nach. Die Reaktionslösung goß man in Wasser, ließ 1 h bei Raumtemp. stehen und extrahierte dann mehrfach mit Methylenchlorid. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. kristallisierte man den Rückstand aus Ether und erhielt 453 mg (89%) **35**. Schmp. 251°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. — IR (KBr): OH 3410, NH 3260, Bohlmann-Bande 2360—2710, C—O—C 1075 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CD₃OD): Aromat. H τ = 2.41—3.09 [4] m, C—CH—OH 6.0 [1] m, Halblinienbreite 7 Hz, Chinolizidin-H 6.35—6.63 [1] m breit, CH₃O—R 6.72 [3] s, übrige CH₂ 6.52—8.56 [16] m. — MS (130°C): M⁺ 326 ME (100%), 325 (65), 311 (12), 296 (11), 295 (45), 294 (23), 293 (28), 197 (16), 184 (20), 170 (17), 169 (25), 168 (11), 156 (16), 149 (18).

C₂₀H₂₆N₂O₂ (326.4) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58 Gef. C 72.82 H 7.93 N 8.35

5',6',11',11b'-Tetrahydrospiro[2-cyclohexen-1,2'(3'H)-1'H-indolizino[8,7-b]indol]-4-on (**45**): 500 mg **32** wurden in einer Mischung aus 50 ml Aceton, 2.25 ml Eisessig sowie 1.25 ml einer gesätt. methanol. Formaldehydlösung 20 min bei Raumtemp. stehengelassen. Man verdünnte dann mit einer Lösung von 2.7 g Kaliumacetat in einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 240 ml Glycerin und rührte 24 h bei Raumtemp. Dann goß man in gesätt. Natriumcarbonatlösung ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand löste man in 2 ml Aceton und fügte 100 ml 1 N HCl hinzu. Zur Spaltung des Enolethers rührte man 2 h bei Raumtemp., alkalisierte mit Natriumcarbonatlösung, extrahierte mit Methylenchlorid und verdampfte das Solvens i. Vak. Der Rückstand wurde mit Aceton angerieben und lieferte 191 mg (39%) des kristallinen **45** vom Schmp. 236—238°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum (qualitativ). — IR (KBr): NH 3350, ungesätt. Keton 1665 cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): NH τ = -0.47 [1] s, aromat. H 2.56—3.10 [4] m, CH=C—CO 3.37 [1] dd (J = 10 und 1.5 Hz), C=CH—CO 4.33 [1] d (J = 10 Hz), übrige H 6.6—8.2 [13] m. — ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 198.5 s, 156.8 d, 136.3 s, 131.9 s, 126.4 s, 125.9 d, 120.5 d, 118.3 d, 117.4 d, 111.1 d, 108.7 s, 68.3 d, 50.9 tr, 47.7 tr, 45.2 s, 35.5 tr, 35.4 tr, 32.9 tr, 21.4 tr. — ¹³C-NMR ([D₅]Pyridin): δ = 198.4 s, 157.4 d, 137.8 s, 132.8 s, 127.9 s, 126.6 d, 121.5 d, 119.4 d, 118.4 d, 111.7 d, 110.4 s, 69.4 d, 51.6 tr, 48.7 tr, 45.9 s, 36.2 tr, 35.9 tr, 34.3 tr, 22.4 tr. — MS (160°C): M⁺ 292 ME (21%), 291 (5), 185 (17), 184 (100), 183 (17), 169 (11), 168 (7), 157 (11), 156 (30).

C₁₉H₂₀N₂O (292.4) Ber. C 78.05 H 6.90 N 9.58 Gef. C 78.09 H 6.93 N 9.42

Dieses Produkt wurde auch in dem nucleophilfreien Medium Aceton erhalten, jedoch war bei der oben angegebenen Vorschrift eine höhere Ausbeute zu erzielen.

¹⁹⁾ J. D. Wilcock und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 107, 975 (1974).

²⁰⁾ Kalium-tri-sec-butylborhydrid als 0.5 M Lösung in Tetrahydrofuran unter N₂ (Aldrich).

5',6',11',11b'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'-(3'H)-1'H-indolizino[8,7-b]indol] (46): 500 mg **45** hydrierte man in Gegenwart eines Palladiumkatalysators bis zur Aufnahme von 1 mol Wasserstoff, filtrierte dann und verdampfte das Solvens (Methanol) i. Vak. Den Rückstand versetzte man mit einer Lösung von 1.3 g Natrium in 25 ml Ethylenglycol und gab dann 2 ml frisch dest. Hydrazin hinzu. Dieses Gemisch wurde 6 h im Metallbad auf 200°C erhitzt, dann abgekühlt, in Wasser eingegossen und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Dieser Extrakt wurde mehrfach mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man reinigte durch präp. DC und kristallisierte aus Ether. Ausb. 380 mg (80%) vom Schmp. 171°C (Zers.).

UV (CH₃OH): Indolspektrum. – IR (CHCl₃): NH 3480, 2930, 2860, 2800, 1465, 1450, 1380, 1325, 1150 cm⁻¹. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 136.3 s, 132.4 s, 126.9 s, 121.4 d, 119.2 d, 117.9 d, 111.0 d, 109.7 s, 69.5 d, 51.5 tr, 48.6 tr, 45.4 s, 38.2 tr, 33.7 tr, 33.4 tr, 26.1 tr, 24.0 tr, 22.5 tr, 20.5 tr. – MS (200°C): M⁺ 280 ME (28%), 279 (18), 185 (15), 184 (100), 183 (12), 169 (9), 157 (10), 156 (22).

C₁₉H₂₄N₂ (280.4) Molmasse Ber. 280.1939 Gef. 280.1927 (MS)

Hydrolisierte man den Enolether **32** wie für den Enolether **27** unter **30** angegeben und cyclisierte dann mit Formaldehyd wie unter **45** angegeben, so erhielt man ein Produktgemisch, aus dem in nicht optimierten Ausbeuten durch präp. DC die beiden folgenden Substanzen erhalten wurden:

2-Hydroxy-5',6',11',11b'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'-(3'H)-1'H-indolizino[8,7-b]indol]-4-on (51): Schmp. 278°C.

UV (CH₃OH): Indolspektrum. – IR (KBr): NH 3460, OH 3400, 3280, Keton 1700 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): NH τ = -0.69 [1] s, arom. H 2.6–3.2 [4] m, C–CH–OH 5.0 [1] s, übrige H (OH tauscht mit Lösungsmittel aus) 6.5–8.5 [15] m. – MS (265°C): M⁺ 310 ME (100%), 309 (84), 296 (14), 295 (14), 293 (13), 291 (8), 211 (21), 197 (12), 184 (16), 170 (17), 169 (20), 168 (10), 156 (20).

C₁₉H₂₂N₂O₂ Molmasse Ber. 310.1681 Gef. 310.1664 (MS)

4-Methylen-1,2,3,4,4a,7,8,13,13b,13c-decahydro-5H-benz[1,2]indolizino[8,7-b]indol-1-on (52): Ölige Substanz.

UV (CH₃OH): Indolspektrum. – IR (CHCl₃): NH 3440, C=O 1695, C=C 1650, C=CH₂ (out of plane) 1010 und 905 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): NH τ = 1.04 [1] s breit, arom. H 2.47–3.0 [4] m, C=CH₂ 5.0 [1] m und 5.09 [1] m, Ar–CH–N 6.01 [1] d (J = 8 Hz), übrige H 6.3–7.9 [12] m. – MS (210°C): M⁺ 293 ME (12%), 292 (46), 291 (24), 275 (5), 237 (10), 209 (7), 185 (15), 184 (100), 183 (12), 170 (8), 169 (15), 168 (8), 167 (8), 157 (12), 156 (30).

C₁₉H₂₀N₂O Molmasse Ber. 292.1576 Gef. 292.1562 (MS)

[13/77]