

## Eine neue Totalsynthese des Epiibogamins<sup>1)</sup>

Peter Rosenmund, Wolfgang H. Haase und Jürgen Bauer

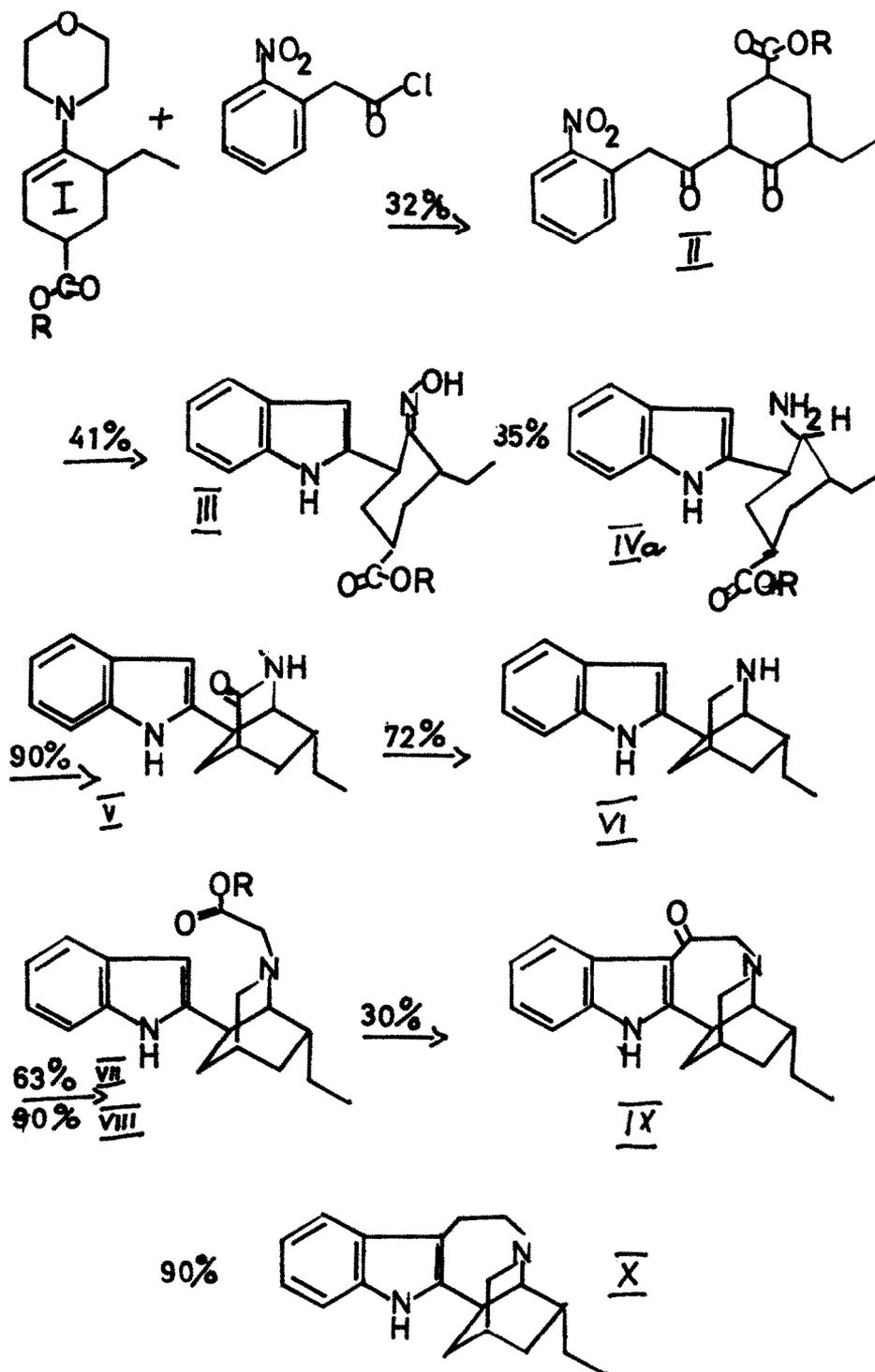
Aus dem Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität Frankfurt/Main, Germany

(Received in Germany 11 July 1969; received in UK for publication 4 September 1969)

Aus Enaminen von Ketonen und dem Säurechlorid der o-Nitrophenyl-  
essigsäure sind in guten Ausbeuten 1.3-Diketone zugänglich,  
welche mittels  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  in Äther oder katalytisch mittels  
 $\text{Pd/C}$  zu Indolen hydriert werden können. Diese neuartige Indol-  
synthese<sup>2)</sup> ermöglicht, wie wir jetzt zeigen können, einen ein-  
fachen und übersichtlichen Weg in die Reihe der Iboga-Alkaloide.

Daß dem Enamin (I) zugrundeliegende Cyclohexanonderivat konnte  
nach einer modifizierten Vorschrift von Artico<sup>3)</sup> in präparativ  
befriedigender Weise erhalten werden. Man erhält hieraus (I) in  
normaler Weise durch azeotrope Wasserabspaltung mit Toluol als  
Schleppmittel und ohne Anwendung eines Katalysators (100 h  
Reaktionszeit,  $K_p$  136<sup>o</sup>, 0,4 Torr, Ausb. 81%).

Wird (I) in normaler Weise in Gegenwart überschüssigen Tri-  
äthylamins mit o-Nitrophenylacetylchlorid umgesetzt, erhält  
man das Diketon (II) nach Vorreinigung über eine Kieselgel/Chloro-  
form-Säule in 32,5% Ausbeute als olivgrünen, kristallinen Cu-  
Komplex aus Äthanol. Das mit Schwefelsäure daraus in Freiheit  
gesetzte (II) ist nicht kristallin, ein gelbliches Öl und stellt  
ein nicht trennbares Stereoisomeregemisch dar. (RF-Wert, Dünnschicht/Kieselgel: 0,42,  $\text{CHCl}_3$ .)



Das über den Cu-Komplex gereinigte Diketon (II) wird ohne weitere Behandlung mit einem Palladium/Aktivkohle-Katalysator in Methanol bei Raumtemperatur hydriert. Die H<sub>2</sub>-Aufnahme erfolgt rasch, es werden nicht mehr als die berechneten 3 Mol aufgenommen. Hierbei entsteht nach Aussage des Dünnschichtchromatogramms eine farblose Lösung der 4 stereoisomeren Indole (III), die sich jedoch bei Luftzutritt fast augenblicklich verfärbt und nach mehrestündigem Verweilen an der Luft nahezu völlig zersetzt.

Man fügt daher nach Absaugen des Katalysators sogleich zur Bildung der stabilen Oxime einen Überschuß an Hydroxylamin hinzu, kocht kurz auf und beobachtet im Dünnschichtchromatogramm wieder 4 Hauptflecke mit folgenden RF-Werten:

	No	RF	Fp	Ausb.
Oxime	1	0,54	158°	8-10% Schätzwert
(IIIa)	2	0,41	161°	41%
	3	0,29	147°	8-10% Schätzwert
	4	0,23	--	3-5% ölig, unrein Schätzwert

Oxim 2 kristallisiert aus der alkoholischen Lösung des Rohansatzes fast quantitativ aus, die Isolierung der anderen Oxime gelingt durch 48h Chromatographie an einer Kieselgelsäule. Hierbei tritt teilweise Zersetzung ein, so daß die Ausbeuten nur geschätzt werden konnten.

Großvolumine Substituenten bilden in äquatorialer Anordnung am Cyclohexanring die stabilste Konformation. Es ist daher zu erwarten, daß beim Indolringschluß das weitgehend enolisierte

und daher sterisch indifferente Diketon bevorzugt in der cis = äquatorial-Form cyclisiert, zumal die katalytische Hydrierung eine solche Anordnung zusätzlich begünstigt.

Die unpolarste Struktur von (IIIa) kommt dem all-cis Oxim zu, das auf der polaren stationären Phase Kieselgel den höchsten Rf-Wert aufweisen sollte. "Sperrige" und polare trans-Konfigurationen werden zunehmend kleinere Rf-Werte aufweisen. Diese Voraussage wird weitgehend durch unsere Untersuchungen auf dem Desäthylibogamingebiet<sup>4)</sup> gestützt, wo durch Fehlen der Äthylseitenkette die Zahl der Isomeren um die Hälfte verringert ist. Somit muß entweder Oxim 1 oder 2 zum Ibogamin führen, wobei wegen der verhältnismäßigen Kleinheit der Äthylseitenkette eine Überlagerung durch andere Effekte nicht auszuschließen ist.

Das am leichtesten zugängliche Oxim 2 (IIIa) UV Max 273 ( $\log \epsilon = 4,01$ ) 282 ( $\log \epsilon = 4,01$ ) 291 ( $\log \epsilon = 3,91$ ), Anal. ber. C = 69,49, H = 7,37, N = 8,53, gef. C = 69,16, H 7,33, N = 8,48) wurde einer katal. Druckhydrierung bei Raumtemperatur mit Raney-Nickel (Degussa) unterworfen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators fiel beim Einengen des als Lösungsmittel verwendeten Äthanol das cis-Amin (IVa) in 38% Ausbeute aus. In Lösung blieb, neben anderen Produkten, von denen es durch Aufnehmen in Säuren abgetrennt werden kann, das trans-Amin (25%) (IVb). Gesamtausbeute an Amin 63% d.Th.

cis-Amin: Fp. 168° (Methanol), Rf 0,55 (Methanol/Kieselgel),

IR-Absorption der Ester-carbonylgruppe 1740  $\text{cm}^{-1}$ ,

Analyse ber. C = 72,58, H = 8,35, N = 8,91,

gef. C = 72,88, H = 7,92, N = 9,00

trans-Amin: Fp 166<sup>0</sup>, Rf-Wert 0,43 (Methanol/Kieselgel),  
IR-Estercarbonyl 1725 cm<sup>-1</sup>.

Analyse gef. C = 72,82, H = 8,11, N = 9,05

Nur das cis-Amin ist zum Lactamringschluß befähigt. Durch Erhitzen über den Schmelzpunkt (ca. 220<sup>0</sup>) erhält man aus reinem cis-Amin wie aus dem Gemisch gleich gute Ausbeuten an (V). In letzterem Fall isoliert man reines trans-Amin neben unbasischem Lactam.

(V) Fp. 260<sup>0</sup> (Zers.), IR-Lactamcarbonyl 1665 cm<sup>-1</sup>,

Analyse ber. C = 76,08, H = 7,51, N = 10,44

gef. C = 76,12, H = 7,55, N = 10,65

Rf 0,86 (Methanol/Kieselgel).

Die Lactamreduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in THF ergibt das Chinuclidin(VI) in 72% Reinausbeute. Fp. 118<sup>0</sup>(Methanol), Rf 0,34 (Methanol/Kieselgel), Fp. Pikrat 205(Zers.)

Analyse Pikrat ber. C = 57,19, H = 5,21, N = 14,49

gef. C = 57,58, H = 5,33, N = 13,95.

Nach Vorversuchen mit einfacher gebauten Modells-substanzen erschien die Darstellung des fehlenden 7-gliedrigen, hydrierten Azepinringes via Graminsynthese nicht sehr günstig. Wir gingen den umgekehrten Weg und sparten dabei zwei Stufen ein.

(VI) wird hierbei mit Bromessigester und einer Hilfsbase wie Dicyclohexyläthylamin in 62% Ausbeute in die Verbindung (VII) überführt, Fp 66<sup>0</sup>(Methanol), Rf 0,71 (CHCl<sub>3</sub>/Kieselgel),

Analyse ber. C = 74,08, H = 8,29, N = 8,23

gef. C = 74,13, H = 8,19, N = 8,13.

IR-Estercarbonyl 1740 cm<sup>-1</sup>.

Die Verseifung zu VIII verläuft unter sehr milden Bedingungen, Fp. ca. 180°.

Mit dem ca. 50-fachen Gewicht Polyphosphorsäure einige Stunden auf 100° erwärmt, liefert (VIII) in 30% d.Th. das Ringschlußprodukt (IX), welches keine Reaktion mit Zimtaldehyd/HCl gibt. Charakteristisch für (IX) und beweisend für die angenommene Konstitution ist das UV-Spektrum, das dem des Indol-3-aldehyds sehr ähnlich ist:

(IX) UV: Max 245(log 4,15) 263(log 3,99) 302(log 4,01)

Indol-3-ald. 244(log 4,2 ) 264(log 4,0 ) 301(log 4,2 )

Als vinyloges Säureamid besitzt (IX) wieder einen relativ hohen Fp. (220°, Zers.) Rf 0,55 (Bg/Kieselgel),

Analyse ber. C = 77,52, H = 7,53, N = 9,52

gef. C = 77,81, H = 7,75, N = 9,71.

Von hier aus führt die Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in fast quantitativer Ausbeute zu (X), welches in allen verglichenen Daten mit Epiibogamin übereinstimmt: Fp. und Mix-Fp. 193-194°, Rf 0,71 (DMF/Kieselgel). IR-Banden: 3015, 2900, 1470, 1340, 1245, 1024, 970, 735 cm<sup>-1</sup>. UV: Max 284(log ε 3,96) 290(log ε 3,94).

Die Darstellung von Epiibogamin ist auf dem angegebenen Weg in Anbetracht der relativ komplizierten Struktur auf sehr einfache Weise möglich. Die meisten der angeführten Verbindungen haben angenehme Eigenschaften. Eine pharmakologische Prüfung der Verbindungen ist noch nicht erfolgt.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

- 1) Vgl. G.Büchi et al, J.Am.Chem.Soc. 1965 (87) S.2073; S.Sallay, J.Am.Chem.Soc. 1967 (89) S.6762-3.
- 2) P.Rosenmund u. W. Haase, Chem.Ber. 99,2504-11 (1966).
- 3) M.Artico, R.Giuliano, F.Lattanzi, Ann.Chim. 53 (12), S.1811 (1963) Rome.
- 4) Eine ausführliche Beschreibung erscheint demnächst in den Chem.Ber.