

# Über eine einfache Synthese der Yohimbinalkaloide

*Csaba Szántay\*, Katalin Honty, László Tóke und Lajos Szabó*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest, Ungarn,  
Gellért tér 4, 1111-Budapest

Eingegangen am 22. September 1975

Das zur Synthese D/E-trans- und D/E-cis-verknüpfter Yohimbinalkaloide geeignete Zwischenprodukt **2a** wird aus **1a** durch Dieckmann-Kondensation mit 63% Ausbeute erhalten. Anschließende Hydrierung des Enonsystems ergibt Yohimbin (**8a**) und  $\beta$ -Yohimbin (**8b**). Mit Basen wird **2a** zu **3a** umgewandelt, aus dem über **6a** und **7a** Alloyohimbin,  $\alpha$ -Yohimbin, 3-Epi- $\alpha$ -yohimbin und die in der Natur nicht vorkommenden Isomeren **8e**, **g**, **h** und **i** mit D/E-cis-Verknüpfung als Racemate erhalten werden.

## A Simple Synthesis of Yohimbine Alkaloids

The methyl ester **2a**, a useful intermediate for the preparation of D/E-trans- and cis-anellated yohimbine alkaloids, is obtained from **1a** by Dieckmann-condensation in 63% yield. Subsequent hydrogenation of the enone-system provides yohimbin (**8a**) and  $\beta$ -yohimbin (**8b**). On base treatment **2a** rearranges to **3a** which in turn is converted via **6a** and **7a** to the racemic, D/E-cis-anellated alkaloids alloyohimbin,  $\alpha$ -yohimbin, 3-epi- $\alpha$ -yohimbin as well as the nonnaturally occurring isomers **8e**, **g**, **h**, and **i**.

Wir berichteten früher über die Synthese von Yohimbin (**8a**) und  $\beta$ -Yohimbin (**8b**)<sup>1)</sup>, über die Herstellung von Alkaloiden mit Allo- und Epi-alloyohimbingerüst sowie über die Revision der Alloyohimbin-Struktur (**8d**)<sup>2,3)</sup>. Mit der Synthese von Verbindungen mit Yohimbingerüst befaßten sich in der letzten Zeit auch andere Forschergruppen<sup>4–6)</sup>.

Im folgenden berichten wir über eine einfache Synthese von D/E-trans- und D/E-cis-anellierte Yohimbinalkaloiden aus einer gemeinsamen Vorstufe. Der gemischte ungesättigte Ester **1a**, dessen Analoga mit Benzo[a]chinolizin-Gerüst bereits eingehend studiert wurden<sup>7)</sup>, erschien für diesen Zweck geeignet. Mit dem Diester **1a** kann der Dieckmann-Ringschluß mit der erforderlichen Regioselektivität verwirklicht werden<sup>8)</sup>.

<sup>1)</sup> Cs. Szántay, L. Tóke und K. Honty, Tetrahedron Lett. **1965**, 1665; L. Tóke, K. Honty und Cs. Szántay, Chem. Ber. **102**, 3248 (1969).

<sup>2)</sup> L. Tóke, K. Honty, L. Szabó, G. Blaskó und Cs. Szántay, J. Org. Chem. **38**, 2496 (1973).

<sup>3)</sup> L. Tóke, Zs. Gombos, G. Blaskó, K. Honty, L. Szabó, J. Tamás und Cs. Szántay, J. Org. Chem. **38**, 2501 (1973).

<sup>4)</sup> H. Rischke, J. D. Wilcock und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **107**, 975 (1974).

<sup>5)</sup> G. Stork und R. N. Guthikonda, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 5109 (1972).

<sup>6)</sup> F. V. Brutcher, W. D. Vanderwerff und B. Dreikorn, J. Org. Chem. **37**, 297 (1972).

<sup>7)</sup> L. Szabó, I. Tóth, K. Honty, L. Tóke, J. Tamás und Cs. Szántay, Chem. Ber. **109**, 1724 (1976), vorstehend.

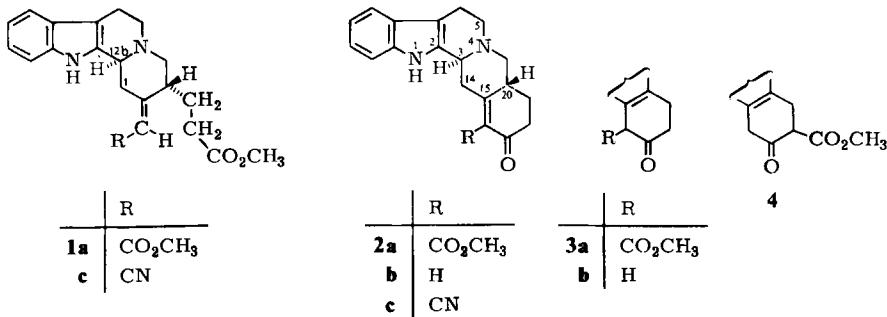
<sup>8)</sup> Cs. Szántay, K. Honty, L. Tóke, A. Buzás und J. P. Jacquet, Tetrahedron Lett. **1971**, 4872.

### A. Dieckmann-Ringschluß des gemischten Esters 1a

In der Dieckmannschen Ringschlußreaktion des Esters **1a** treten alle jene Isomerisierungsprobleme auf, die bereits in Verbindung mit den Benzo[*a*]chinolizin-Analogen eingehend besprochen wurden<sup>7)</sup>. Als Ergebnis zahlreicher Optimierungsversuche erwies sich zur Herstellung von **2a** die Behandlung von **1a** mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur am geeignetsten. Aus dem mit 90% Ausbeute gewonnenen Rohprodukt kann reines **2a** mit einer Ausbeute von 63% isoliert werden. Durch Einwirkung der anwesenden Base wird **2a** in geringem Maße zu **3a** isomerisiert. Im Reaktionsgemisch können außerdem etwa 1.8% **4** nachgewiesen werden, das sich durch vorangehende Isomerisierung von **1a** zum endocyclischen ungesättigten Derivat und dessen Ringschluß bildet<sup>7)</sup>.

Die Fragmentierung von **2a** im Massenspektrometer ist in Einklang mit seiner Struktur. Es neigt stark zur Aufnahme von Kristall-Lösungsmittel, was in der Carbonyl-Frequenz seines IR-Spektrums charakteristische Änderungen ergibt.

Der Ketoester **3a** kann auch getrennt in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylat in DMSO als Lösungsmittel mit guter Ausbeute aus **2a** hergestellt werden. Wird der Ringschluß selbst in diesem System vorgenommen, so kann **2a** nicht nachgewiesen werden, sondern es entstehen nahezu gleiche Mengen **3a** und **4**. Katalytische Hydrierung von **3a** in Natrium-methylat/Methanol liefert Alloyoimbinon (**6a**). Bei Verwendung von Platin/Kohle in Methanol bildet sich das Carbinolgemisch **9**.



|             | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup>                  | X                                |  |  |  |
|-------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|--|--|
| <b>5-7a</b> | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                               | O                                |  |  |  |
| <b>b</b>    | H                               | H                               | O                                |  |  |  |
| <b>c</b>    | H                               | H                               | (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  |  |  |
| <b>d</b>    | CN                              | H                               | O                                |  |  |  |
| <b>7e</b>   | H                               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | O                                |  |  |  |

**3a** ist eine recht zersetzbare und oxidable Verbindung. Falls also z. B. Allo- oder 3-Epi-alloyoimbinon (**6a**, **7a**) aus ihr hergestellt werden soll, so ist es empfehlenswert, den Ringschluß im Kalium-*tert*-butylat/Benzol-System vorzunehmen und das Produkt ohne

Isolierung von **3a** zu hydrieren. In festem Zustand liegt **3a** in einem von der Art der Kristallisation abhängigen Keto-Enolgemisch vor, in Lösung – den analogen Berban-Derivaten ähnlich – als C-16-Stereoisomerengemisch<sup>7)</sup>. Im NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> ist das Signal der Methoxygruppe des Esters aufgespalten ( $\delta = 3.63, 3.75$  und  $3.80$  ppm im Verhältnis  $4 : 2.5 : 3.5$ ). Im Gleichgewicht ist die Enolform zu etwa 25% enthalten, die beiden anderen Signale gehören zu den Isomeren mit pseudo-axialer bzw. pseudo-äquatorialer Estergruppe.

Das Massenspektrum von **3a** konnte wegen der starken Zersetzung nicht aufgenommen werden, wie dies auch für andere Stoffe ähnlicher Struktur gefunden wurde<sup>6)</sup>. Die Hydrolyse von **3a** in saurem Medium führt zu **3b**, welches sich jedoch allmählich in das stabilere **2b** umwandelt. In essigsaurer Lösung führt die Umwandlung zu einem Gleichgewicht, in welchem **3b** zu etwa 20–25% vorliegt. In basischem Medium existiert eindeutig nur **2b**. Dieses ist mit dem bereits beschriebenen<sup>9–11)</sup> Produkt identisch und wird zur weiteren Identifizierung zu dem ebenfalls bekannten<sup>9)</sup> **5b** reduziert.

**5b** sowie die Salze seiner Stereoisomeren scheiden sich in der hochstabilen Acetalform (**5c**, **6c**, **7c**) aus. Diese Stabilität ist derjenigen des Benzo[*a*]chinolinizin-Analogen ähnlich<sup>12)</sup>, die mit dem durch die Nähe des positiven Stickstoffs auftretenden induktiven Effekt erklärt wurde. Hier jedoch ist – besonders im Falle von **5c** – die ungewöhnliche Stabilität des Acetals überraschend.

Das als Nebenprodukt des Ringschlusses sich bildende **4** liegt sowohl im festen wie auch im gelösten Zustand – ähnlich wie die analoge Berbanverbindung<sup>7)</sup> – in der Enolform vor. Seine Struktur wird durch die Spektren gestützt. Außerdem führt die katalytische Hydrierung (Pt/C) zu dem bereits bekannten<sup>3)</sup> Alkohol-Ester-Gemisch mit Alloyohimban-gerüst.

## B. Synthese von Yohimbin (**8a**) und $\beta$ -Yohimbin (**8b**) durch Reduktion von **2a**

Die Hydrierung von **2a** in Methanolösung über Pd/C ergibt mit 70–75 proz. Ausbeute **5a** neben wenig **7a**. Die Menge des letzteren kann zurückgedrängt und auch die Hydrierungsgeschwindigkeit erhöht werden, wenn in salzaurem Methanol hydriert wird. Die Verwendung eines Pd/CaCO<sub>3</sub>-Katalysators ergab eine Erhöhung der **7a**-Menge. Die Umwandlung des Yohimbinons (**5a**) in Yohimbin bzw.  $\beta$ -Yohimbin ist bereits bekannt<sup>1)</sup>.

Hydriert man **2a** in Gegenwart von Platinschwarz in Essigsäure, so wird außer der Doppelbindung auch die Carbonylgruppe reduziert. Man erhält mit 80% Ausbeute ein Gemisch, aus welchem chromatographisch 25% Yohimbin und 43%  $\beta$ -Yohimbin isoliert werden konnten.

Ziegler<sup>13)</sup> reduzierte Yohimbinon (**5a**) über einem PtO<sub>2</sub>-Katalysator und erhielt dabei als einziges Produkt mit 24% Ausbeute Yohimbin (**8a**). Diese hohe Stereoselektivität konnten wir nicht reproduzieren, doch war unsere Brutto-Ausbeute identisch. Nach unseren Erfahrungen begünstigt Methanol als Lösungsmittel einen Überschuß von  $\beta$ -Yohimbin

<sup>9)</sup> G. A. Swan, J. Chem. Soc. 1950, 1543.

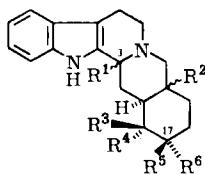
<sup>10)</sup> G. B. Kline, J. Amer. Chem. Soc. 81, 2251 (1959).

<sup>11)</sup> H. Rischke, J. D. Wilcock und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 106, 3106 (1973). Wir danken Herrn Prof. Winterfeldt für eine Probe von **2b**.

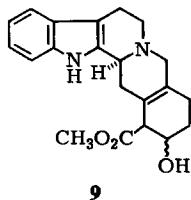
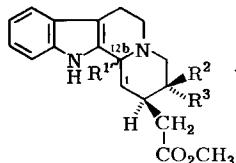
<sup>12)</sup> L. Novák, P. Sohár und Cs. Szántay, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 54, 161 (1967).

<sup>13)</sup> F. E. Ziegler und J. G. Sweeny, J. Org. Chem. 34, 3545 (1969).

(8b). Ähnliches wird auch von *van Tamelen*<sup>14)</sup> berichtet. In saurem Medium beginnt die **2a** → **3a**-Isomerisierung, so daß bei der Herstellung von Alkaloiden mit Normalgerüst eine schnelle Hydrierung anzustreben ist.



|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                  | R <sup>4</sup>                  | R <sup>5</sup>     | R <sup>6</sup> | Name                      |
|-----------|----------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------|---------------------------|
| <b>8a</b> | α-H            | β-H            | H                               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                  | OH             | Yohimbin                  |
| <b>b</b>  | α-H            | β-H            | H                               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH                 | H              | β-Yohimbin                |
| <b>c</b>  | α-H            | β-H            | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                               | OH                 | H              | 17-Epicorynanthin         |
| <b>d</b>  | α-H            | α-H            | H                               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                  | OH             | Alloyohimbin              |
| <b>e</b>  | α-H            | α-H            | H                               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH                 | H              | 17-Epi-Alloyohimbin       |
| <b>f</b>  | α-H            | α-H            | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                               | H                  | OH             | α-Yohimbin                |
| <b>g</b>  | α-H            | α-H            | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                               | OH                 | H              | 17-Epi-α-Yohimbin         |
| <b>h</b>  | β-H            | α-H            | H                               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                  | OH             | 3-Epi-Alloyohimbin        |
| <b>i</b>  | β-H            | α-H            | H                               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | OH                 | H              | 3-Epi-17-epi-alloyohimbin |
| <b>j</b>  | α-H            | β-H            | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                               | OCOCH <sub>3</sub> | H              |                           |

**9**

|            | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  |
|------------|----------------|---|---|
| <b>10a</b> | α-H            | H   | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| <b>b</b>   | β-H            | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H   |

Wird **2a** in Pyridin mit Natriumborhydrid reduziert, so können neben 10% Yohimbin 50% β-Yohimbin gewonnen werden. Hierbei erfolgt also die gleichzeitige Ausbildung von drei Asymmetriezentren mit hoher Stereoselektivität. Die Reduktion mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Übergangsmetallsalzen<sup>15)</sup> verläuft bequem und schnell, jedoch nicht selektiv, denn Yohimbin, β-Yohimbin und **9** werden nebeneinander in nahezu gleicher Menge gebildet.

### C. Synthese von Yohimbin-Isomeren mit Alloyohimbingerüst durch Reduktion von **2a**

Die Doppelbindung des ungesättigten Esters **2a** wird ähnlich wie bei den analogen Berbanen<sup>7)</sup> durch Basen unter Bildung von **3a** verschoben. Es ist daher zu erwarten, daß die

<sup>14)</sup> E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm und P. E. Aldrich, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 7315 (1969).

<sup>15)</sup> T. Satoh, K. Nanba und S. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. **19**, 817 (1971).

Hydrierung von **2a** in alkalischem Medium zu Yohimbinisomeren mit Alloyohimbin-gerüst führt.

Präparativ ist es am vorteilhaftesten, wenn bereits der Ringschluß von **1a** in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylat durchgeführt und das Rohprodukt (Gemisch von **2a** und **3a**) nicht isoliert, sondern mit 2 N Natriummethylat vollständig in **3a** umgewandelt wird. So dann wird mit viel Pd/C-Katalysator hydriert. Eine Erhöhung des Druckes begünstigt die Reaktion; bei etwa 10 at können in 7–8 Stunden 50% Alloyohimbinon (**6a**) gewonnen werden.

Bei Normaldruck und mit nicht genügend aktivem Katalysator entsteht eine Reihe von Produkten (z. B. **10a, b, 8a, c, h**). In einer typischen Reduktion waren in dem mit 45 proz. Ausbeute gewonnenen Rohprodukt Alloyohimbinon (**6a**) und 3-Epi-alloyohimbinon (**7a**) in wechselndem Verhältnis zu 20–24% anwesend. Merkwürdigerweise konnte Yohimbinon (**5a**) nicht nachgewiesen werden, statt seiner entstanden 2–3% des Diesters **10a** in einer Retro-Dieckmann-Kondensation des zur Enolisierung unfähigen<sup>16)</sup> **5a**. Von **6a** ist die Enolform unter den Reduktionsbedingungen stabil. **7a** enolisiert weniger als **6a**, so daß unter den Reduktionsprodukten auch **10b** zu finden ist. (Die Retro-Dieckmann-Kondensation von **5a, 6a** und **7a** wurde auch im getrennten Versuch bestätigt.)

Bei der Reduktion von **2a** im basischen Medium konnten neben 3-Epi-alloyohimbin (**8h**), welches genetisch mit **7a** in Zusammenhang zu bringen ist, auch 3–4% eines in die Normalreihe gehörenden, bisher unbekannten 17-Epicorynanthins (**8c**) isoliert werden. Die Struktur des eine axiale Ester- und eine äquatoriale Hydroxylgruppe enthaltenden Stereoisomeren wird dadurch bestätigt, daß es mit dem aus dem Amid von bewiesener Struktur<sup>1)</sup> durch saure Hydrolyse und darauffolgende Veresterung hergestellten Produkt identisch ist. Die äquatoriale Stellung der Hydroxylgruppe wird auch durch das NMR-Spektrum von **8c** und seines acylierten Derivates bestätigt, ferner durch Überführung von **8c** mit Natriummethylat in β-Yohimbin.

**8a, c, h** werden bei der Reduktion der entsprechenden Yohimbinone (**5a** und **7a**) unter ähnlichen Bedingungen nicht gebildet, so daß ihre Entstehung nur aus dem ungesättigten Ketoester selbst (**2a** bzw. **3a**) abgeleitet werden kann.

Die Untersuchung der katalytischen (Pt/C) Reduktion der stereoisomeren Yohimbinone ergab, daß sich Alloyohimbinon (**6a**) anders verhält als **5a** mit Normalgerüst und **7a** mit Epi-allo-Gerüst. Während **5a** die Epimeren mit α- und β-Hydroxygruppe im Verhältnis von nahezu 1 : 1 liefert und die Reduktion von **7a** in einem verhältnismäßig schnellen Prozeß zu **8h** (α-OH) als Hauptprodukt führt, kann **6a** nur schwer, unter Druck, reduziert werden, und die Reaktion führt ausschließlich zu den nicht natürlichen Isomeren **8g** und **e** mit β-OH Gruppe. Die erwähnten Unterschiede können auf die unterschiedliche Chemisorption der Ausgangs-Yohimbinone zurückgeführt werden.

Bei der Natriumborhydrid-Reduktion in Methanol bilden sich aus **5a** im Verhältnis 1 : 3 **8a** und **b**<sup>11)</sup>, während aus **7a** ein 4 : 6-Gemisch von **8h** und **i** gewonnen werden kann. **6a** liefert hingegen die vier möglichen Stereoisomeren **8d–g**, deren Verhältnis etwas vom Lösungsmittel abhängig ist.

Bei der Dieckmann-Kondensation des Diesters **10b** in homogener Phase<sup>11)</sup> bildete sich neben wenig 3-Epi-alloyohimbinon (**7a**) als Hauptprodukt **7e**.

<sup>16)</sup> E. Wenkert und B. G. Jackson, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 5601 (1959).

Die Reduktion von **2c** (erhalten durch Dieckmann-Ringschluß von **1c**) mit Pd/C-Katalysator in basischem Medium führt zu einem 3 : 6 : 1-Gemisch der stereoisomeren Yohimbinonitrile **5d**, **6d** und **7d**. Die Produkte können durch fraktionierte Kristallisation gut getrennt werden, so daß ihre Herstellung im Vergleich zu früher<sup>1-3)</sup> wesentlich vereinfacht wurde. Die Herstellung der entsprechenden Yohimbin-Stereoisomeren aus den Nitrilen wurde bereits beschrieben<sup>1-3)</sup>.

Wir danken Herrn Dr. P. Kolonits für die Aufnahme der IR- und NMR-, Herrn Dr. J. Tamás für die der Massenspektren. Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der Ungarischen Akademie der Wissenschaften und den Pharmazeutischen und Chemischen Werken Chinoi.

## Experimenteller Teil

Aufnahme der Spektren: UV mit dem Unicam SP 700, IR mit dem Perkin Elmer 421 bzw. Spektrometer 2000, <sup>1</sup>H-NMR mit dem Perkin Elmer R 12 Gerät (60 MHz, TMS als innerer Standard). Massenspektren an einem AEI MS 902 Instrument bei 70 eV. — Dünnschichtchromatographie (DC): inaktives Kieselgel G (Merck). Entwicklung der Flecke mit Jod; präparative Dünnschichtchromatographie (präp. SC): Kieselgel PF<sub>254 + 366</sub> (Merck); Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Korngröße 0.06–0.2 mm, Merck). — Schmelzpunkte: Boetius-Heiztischmikroskop, in den meisten Fällen Zersetzungspunkte. — Einengen und Kochen der Lösungen wurden stets unter Argon durchgeführt.

1. **15,16-Didehydroyohimbinon (2a), 15,20-Didehydroyohimbinon (3a) und 17-Oxo-15,20-didehydro-yohimban-18-carbonsäure-methylester (4):** Die Lösung von 8.0 g (20.8 mmol) **1a**<sup>1)</sup> in 250 ml absol. Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemp. während 10–15 min mit 1.0 g Natriumhydrid (41.6 mmol, bereitet aus 2.4 g 50 proz. Suspension durch Waschen mit Hexan) versetzt. Man rührte intensiv unter trockenem Argon im Dunkeln, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war (etwa 1.5 h, DC: Benzol/Methanol 5 : 0.5,  $R_F$  **1a** > **3a** > **2a**), zersetzte mit 1–2 ml Methanol, verdünnte mit 800 ml Äther und goß auf 3 ml Eisessig enthaltendes Eiswasser (50 ml). Nach Waschen mit Wasser, Trocknen ( $MgSO_4$ ) und Eindampfen wurden aus der Ätherphase 6.15 g eines festen blaßgelben Rohproduktes gewonnen. Extraktion der wäßr. Phase mit 5 × 20 ml Chloroform ergab noch 0.5 g, insgesamt 6.65 g (91 %) des Gemisches von **2a**, **3a** und **4**. Das Rohprodukt verrieb man mit 5 ml kaltem Methanol, saugte die ausgeschiedenen Kristalle nach Eiskühlung (30 min) ab und wusch mit 3 ml Methanol/Äther/Petroläther (1 : 1 : 1) nach. Es wurden 4.58 g (63 %) chromatographisch reines **2a**, Schmp. 188–189 °C, erhalten, das zur Analyse zweimal aus Benzol/Äther umkristallisiert wurde, Schmp. 194–195 °C (nach Trocknen über  $P_2O_5$  i. Vak. beim Sdp. des Xylols).

IR (KBr): 3380, 3340 (NH), 2810, 2780 (Bohlmann-Bande), 1720, 1700, 1675 ( $CO_2CH_3$ , CO), 1640  $cm^{-1}$  (C=C). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3480 (NH), 2820, 2780 (Bohlmann-Bande), 1735 ( $CO_2CH_3$ ), 1685 ( $CO_{konj.}$ ), 1635  $cm^{-1}$  (C=C). — UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  (lg ε) = 226 (4.63), 274 (3.96), 280 (3.98), 290 nm (3.88). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.2 ppm (s, 1 H, NH), 7.4–7.0 (m, 4 H, aromat. H), 3.95 (s, 3 H,  $CO_2CH_3$ ). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10.85, 7.4–6.8, 3.75 ppm. — MS (70 eV), m/e (%): 350 (100, M<sup>+</sup>), 349 (72), 335 (33), 319 (26), 318 (30), 317 (38), 291 (21), 262 (10), 261 (10), 184 (25), 183 (70), 182 (91), 170 (40), 169 (68).

$C_{21}H_{22}N_2O_3$  (350.4) Ber. C 71.97 H 6.32 N 7.99 Mol.-Masse 350.1630  
Gef. C 71.91 H 6.52 N 7.90 Mol.-Masse 350.1621 (MS)

Das aus Äther/Äthanol/Chloroform (8 : 2 : 1) umkristallisierte **2a** enthält 1 mol Kristall-Äthanol, Schmp. 188–189 °C. — IR (KBr): 3570, 3380, 3340, 3265 (OH, NH), 1730 ( $CO_2CH_3$ ), 1665 ( $CO_{konj.}$ ), 1630  $cm^{-1}$  (C=C). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.45 ppm (s, 1 H, NH), 7.4–7.0 (m, 4 H, aromat. H), 3.95 (s, 3 H,  $CO_2CH_3$ ), 3.5, 1.25 (q, 2 H, t, 3 H, Äthanol).

Kristallisierte man das Rohprodukt aus der dreifachen Menge absol. DMF, so erhielt man orangegelbe DC-reine Kristalle von **2a · DMF**, Schmp. 188 °C.

Wurde die Lösung von 0.10 g rohem **2a** in 2 ml Methylenchlorid/Methanol (1 : 1) mit absol. Äther/Chlorwasserstoff angesäuert (pH 2 – 3), so erhielt man die hellgelben Kristalle von **2a-Hydrochlorid** (90 mg), Schmp. 238 – 240 °C (Zers.). – IR (KBr): 1740 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1690 ( $\text{CO}_{\text{konj.}}$ ), 1640  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ). – UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 227$  (4.66), 271 (3.97), 280 (3.96), 288 nm (3.88).

Aus dem Rohprodukt des Ringschlusses (1.0 g) konnten an einer Kieselgelsäule die Nebenprodukte **3a** und **4** isoliert werden. Mit Chloroform/Äther (1 : 1) wurde **4** (20 mg, 1.8%), dann mit Äther **3a** (0.15 g), schließlich mit Äther/1 – 5% Methanol **2a** (0.58 g) eluiert (DC: Äther,  $R_F$  **4** > **3a** > **2a** bzw. Chloroform/Methanol/Eisessig 5 : 0.5 : 0.1,  $R_F$ : **2a** > **4** > **3a**).

**3a**: gelblicher Schaum, Zers.-P. 125 – 130 °C (unscharf), luft- und lichtempfindlich. – IR (KBr): 3350 – 3150 (NH), 1735 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1710 (CO), 1660, 1620, 1580  $\text{cm}^{-1}$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3470 (NH), 2815, 2750 (Bohlmann-Bande), 1730 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1710 (CO), 1660, 1620, 1580  $\text{cm}^{-1}$  (schwach). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.25$  ppm (s, 1 H, NH), 7.5 – 7.0 (m, 4 H, aromat. H), 3.80, 3.75, 3.63 (s, 0.99 H, 0.87 H, 1.12 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 10.85$  ppm (s, 1 H, NH), 7.5 – 6.9 (m, 4 H, aromat. H), 3.75, 3.6 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**3a-Hydrochlorid**: UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 225$  (4.63), 271 (3.95), 280 (3.94), 288 nm (3.88).

**4**: farblose Nadeln vom Schmp. 210 – 211 °C (Äthanol). – IR (KBr): 3400 (NH), 3250 (OH, NH), 2810, 2770 (Bohlmann-Bande), 1740, 1720 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , CO, schwach), 1660 ( $\text{CO}_2\text{CH}_{\text{3konj.}}$ ), 1625  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 12.0$  ppm (s, 1 H, OH), 10.7 (s, 1 H, NH), 7.4 – 6.9 (m, 4 H, aromat. H), 3.75 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV),  $m/e$  (%): 350 (53,  $\text{M}^+$ ), 349 (14), 318 (25), 317 (22), 291 (2.2), 290 (2.0), 289 (3.3), 170 (100), 169 (58).

**4** gibt mit Eisen(III)-chlorid nach einigen Sekunden eine intensiv violette Farbe. Durch Hydrierung von **4** in Eisessig mit Platin-Aktivkohle erhielt man ein Epimerengemisch von 17-Hydroxy-alloyohimban-18-carbonsäure-methylester.

2. **3a aus 2a**: Die Lösung von 1.0 g (2.86 mmol) **2a** in 13 ml absol. DMSO wurde mit 3.2 g (28.6 mmol) sublimiertem Kalium-*tert*-butylat 48 h bei Raumtemp. im Dunkeln unter Feuchtigkeitsausschluß in Argonatmosphäre stehengelassen, dann auf 43 ml eiskalte 2 N HCl gegossen. Nach Alkalisieren mit währ. Ammoniak wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen (0.70 g); durch Extraktion mit Chloroform konnten noch 0.15 g, insgesamt 0.85 g (85 %), **3a** erhalten werden (DC-einheitlich, mit dem nach 1. hergestellten Material identisch). Wegen ihrer Licht- und Sauerstoffsensibilität, ferner der Tendenz, sich in **2a** umzuwandeln, ließen sich die Base und ihr Hydrochlorid durch Kristallisieren oder Chromatographie schwer reinigen.

3. **15,16-Didehydryohimbon (2b)**: 1.0 g (2.8 mmol) **2a** wurde mit 5 ml 25 proz. währ. Kaliumhydroxid 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Äthanol gewaschen (0.30 g, 37 %) und zweimal aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 244 – 245 °C (nach Trocknen über  $\text{P}_2\text{O}_5$  i. Vak. bei 140 °C). Im IR-, NMR- und Massenspektrum sowie im DC-Verhalten identisch mit einer authent. Probe<sup>11)</sup>. – IR (KBr): 3330 (NH), 1660 ( $\text{CO}_{\text{konj.}}$ ), 1625  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 10.9$  ppm (s, 1 H, NH), 7.5 – 6.9 (m, 4 H, aromat. H), 5.8 (s, 1 H, 16-H).

4. **15,20-Didehydryohimbon (3b)**: 1.0 g (2.8 mmol) **2a** wurde in 20 ml 4 N HCl 4 h unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen auf 0 °C kristallisierten 0.67 g (73 %) der Hydrochloride von **2b** und **3b** (etwa im Verhältnis 2 : 1). Umwandlung in die Base und Anreichen mit 1.5 ml Methanol ergab 0.32 g (28 %) **2b**. Aus der Mutterlauge erhielt man nach Eindampfen und präp. SC (Chloroform/Methanol/Eisessig 100 : 10 : 2,  $R_F$  **2b** > **3b**) 0.10 g (12 %) eines DC-reinen Produktes, das nach Umlösen aus Chloroform/Petroläther bei 210 °C unter Zers. schmolz. **3b** ist weder in Lösung noch

in festem Zustand beständig, es wandelt sich allmählich in **2b** um. — IR (KBr): 3330 (NH), 1710 cm<sup>-1</sup> (CO). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.1 ppm (s, 1 H, NH), 7.6 – 7.0 (m, 4 H, aromat. H).

**5. Yohimbon (5b):** 60 mg **2b** in 15 ml Eisessig wurden unter Zusatz von 10 mg „Platinum black“ (Koch-Light, catalyst grade) bis zur Aufnahme von 1 Moläquiv. Wasserstoff hydriert (DC: Benzol/Äther/Methanol 5 : 5 : 0.1, R<sub>F</sub> **2b** > **5b** > **7b**). Nach Filtrieren, Eindampfen i. Vak. und präp. SC Ausb. 40 mg (66 %) **5b**, Schmp. 263 – 264°C, identisch mit authent. Produkt<sup>11</sup>.

**Yohimbon-dimethylacetal-hydrochlorid (5c · HCl):** Die Base **5b** wurde in absol. Methanol suspendiert und mit absol. Äther/HCl schwach angesäuert. Nach 12 h im Kühlschrank wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. Schmp. 250 – 252°C. — IR (KBr): 1100, 1080, 1040 cm<sup>-1</sup> (OCH<sub>3</sub>).

[C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]Cl (376.9) Ber. C 66.91 H 7.75 N 7.43 Gef. C 66.54 H 7.61 N 7.65

**6. 3-Epi-alloyohimbon (7b):** Nach Erhitzen von 0.50 g (1.4 mmol) **7a** (siehe unter 9.) in einem Gemisch von 20 ml 25 proz. Kalilauge und 5 ml Methanol während 1.5 h auf 100°C Ausb. 0.15 g (36 %). Schmp. 270 – 272°C (aus Essigester) (Lit.<sup>17)</sup> 284 – 287°C). IR (KBr): 3300 (NH), 1700 cm<sup>-1</sup> (CO).

**7c · Hydrochlorid:** **7b** wurde in absol. methanol. Lösung mit absol. Äther/HCl angesäuert. Farblose Kristalle, Schmp. 253 – 254°C. — IR (KBr): 1110, 1070, 1040 cm<sup>-1</sup> (OCH<sub>3</sub>). — MS (70 eV, m/e (%)): 340 (3, M<sup>+</sup>), 339 (3), 325 (3), 309 (30), 308 (40), 307 (20), 293 (100), 277 (3), 265 (2), 235 (20), 223 (3), 221 (4), 169 (20), 156 (10).

[C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]Cl (376.9) Ber. C 66.91 H 7.75 N 7.43 Mol.-Masse 340.2151  
Gef. C 66.31 H 7.44 N 7.56 Mol.-Masse 340.2146 (MS)

**7c · HCl** entsteht auch, wenn 0.20 g **7a** in 10 ml 5 proz. Salzsäure 5 h unter Rückfluß gekocht werden. Nach Eindampfen zur Trockne i. Vak. und Kristallisieren aus absol. Methanol/Äther 0.10 g (45 %).

Auf gleiche Weise gewann man aus Alloyohimbon (**6b**)<sup>3)</sup> **6c** · Hydrochlorid vom Schmp. 254 bis 255°C (aus Methanol). — IR (KBr): 1100, 1040 cm<sup>-1</sup> (OCH<sub>3</sub>).

[C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]Cl (376.9) Ber. C 66.91 H 7.75 N 7.43 Gef. C 66.64 H 7.57 N 7.81

#### 7. Yohimbon (**5a**) und seine Epimeren **6a** und **7a** durch Hydrierung von **2a**

a) **Mit 10 proz. Palladium/Kohle in Methanol/HCl:** Hydrierung von 0.20 g **2a** · DMF (0.47 mmol) in 150 ml Methanol, das 0.1 ml konz. Salzsäure enthielt, mit 0.10 g Pd/C ergab nach Eindampfen und Kristallisieren aus Natriummethylat enthaltendem Methanol (2 ml) 0.12 g (75 %) isomerenfreies **5a** (DC: Methylenechlorid/Methanol 5 : 0.3, R<sub>F</sub> **5a** > **7a**). Das aus Methanol umkristallisierte Produkt enthält 1 mol Kristall-Methanol (Schmp. 223 – 225°C) und war mit der früher von uns hergestellten Substanz<sup>11</sup> identisch.

b) **Mit 10 proz. Pd/C (0.10 g) in Methanol (40 ml)** ergab die Hydrierung von 0.20 g **2a** · DMF ein Gemisch von **5a** und **7a**, aus dem durch Auskochen mit 10 ml Methanol 0.11 g (68 %) **5a**, aus der Mutterlauge durch präp. SC 10 mg **7a** gewonnen werden können.

c) **Mit 10 proz. Pd/C in Methanol/Triäthylamin:** 0.10 g **2a** wurden in 20 ml Methanol mit 4 ml Triäthylamin 1 h stehengelassen und dann mit 0.10 g Pd/C in 30 ml Methanol hydriert. Es entsteht ein Gemisch von **5a**, **6a** und **7a**, von dem durch Kristallisieren aus 7 ml Methanol 40 mg (40 %) **5a**, durch präp. SC der Mutterlauge (Methylenechlorid/Methanol 100 : 6, R<sub>F</sub> **6a** > **5a** > **7a**) **6a** und **7a** (im Verhältnis 1 : 2) isoliert werden konnten.

d) **Mit 10 proz. Pd/CaCO<sub>3</sub> (0.50 g) in Methanol (150 ml)** entstand aus 0.44 g **2a** ein Gemisch von **5a** und **7a**, aus dem durch Kristallisieren aus Methanol und durch Chromatographie an Kieselgel 59 % **5a** und 18 % **7a** erhalten wurden.

<sup>17)</sup> P. G. Philpott und A. M. Parsons, J. Chem. Soc. 1958, 3018.

### 8. Reduktion von **2a**

a) *Yohimbin (8a)* und  $\beta$ -*Yohimbin (8b)*: 0.20 g (0.47 mmol) **2a** · DMF wurden in 30 ml Eisessig sofort nach der Auflösung mit 30 mg „Platinum black“ (Koch-Light) hydriert. Nach Sättigung der Doppelbindung (DC-Kontrolle, Methylchlorid/Methanol 5:0.8,  $R_F$  **2a** > **5a** > **8a** ≈ **8b**) wurden noch 30 mg Katalysator zugegeben und die Hydrierung bis zum Verschwinden von **2a** fortgesetzt ( $\approx$  16 h). Nach Entfernen des Solvens i. Vak. wurde die Lösung des Rückstands in Wasser alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand (0.13 g) wurde durch präp. SC getrennt ( $Al_2O_3 PF_{254+366}$ , Methylchlorid/Methanol 100:2,  $R_F$  **8a** > **8b**). Ausb. 40 mg (25%) **8a** und 70 mg (43%) **8b**. (Nach DC hatte sich kein **8h** gebildet.) Die Produkte waren mit den früher von uns hergestellten Substanzen<sup>11</sup> identisch (IR, NMR, DC, Schmp.).

Führte man die Hydrierung von 0.13 g **2a** in 20 ml Methanol mit 50 mg 10proz. Platin/Aktivkohle (Merck) aus und gab nach Sättigung der Doppelbindung 5 ml Eisessig zu, so erhielt man nach präp. SC nur 9 mg (7%) **8a** und 65 mg (50%) **8b**. Als Nebenprodukt entsteht auch **8h**.

Bei Hydrierung von 21 mg **5a** in 12 ml Eisessig mit 16 mg 10proz. Platin/Aktivkohle entsteht ein Gemisch (18 mg) von **8a** und **8b** im Verhältnis 6:4.

b) *Reduktion mit Natriumboranat in Pyridin*: Zur Lösung von 0.50 g (1.4 mmol) **2a** in 20 ml Pyridin wurde bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 0.10 g (2.6 mmol) Natriumboranat in 10 ml Pyridin getropft. Nach 1.5 h Rühren bei 0°C zersetzte man mit Eisessig, verdünnte mit Chloroform und entfernte das Pyridin durch Waschen mit 4 × 10 ml Wasser. Eindampfen und Chromatographie an Kieselgel mit 1 – 10% Methanol enthaltendem Chloroform ergab 20 mg (4%) Yohimbinon (**5a**) und 0.40 g (80%) etwa 10% Yohimbin (**8a**) enthaltendes  $\beta$ -Yohimbin (**8b**), aus dem durch Anreiben mit 2 ml siedendem Äther 0.25 g (50%) reines **8b** erhalten wurde.

c) *Reduktion mit Natriumboranat in Natriummethylat/Methanol*: Die Lösung von 0.50 g (1.4 mmol) **2a** in 30 ml 1 N Natriummethylat/Methanol wurde 20 min gerührt und dann portionsweise bei 0°C mit ca. 0.10 g Natriumboranat versetzt, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war ( $\approx$  1 h). Nach Zersetzen mit Eisessig, Eindampfen und Verteilen bei pH 8 zwischen Wasser und Äther wurden aus der Ätherphase 0.30 g (60%) Rohprodukt erhalten. Dieses ergab nach präp. SC ( $Al_2O_3 PF_{254+366}$ , Methylchlorid/Methanol 100:1) das Epimerengemisch **9** (nach DC im Verhältnis 4:6). Das Carbinolgemisch erhielt man auch durch katalytische Hydrierung von **3a** mit Platin/Kohle in Methanol.

IR (KBr): 3400 – 3250 (OH, NH), 1730 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1220, 1160, 1050, 1010 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.28, 8.10 ppm (s, 1H, NH), 3.75, 3.60 (s, 1.4H, 1.6H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV), m/e (%): 352 (77, M<sup>+</sup>), 351 (46), 295 (5), 293 (8), 170 (81), 169 (58).

*O-Acetyl-Derivat von **9***: Hergestellt mit Acetanhydrid/Pyridin bei Raumtemp. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.75, 8.3 ppm (s, 1H, NH), 5.3 (m, 0.56 H, 17-H), 4.3 (m, 0.44 H, 17-H), 3.85, 3.70 (s, 1.35 H, 1.65 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.1 (s, 3 H, OCOCH<sub>3</sub>).

d) *Reduktion mit Natriumboranat/Nickel(II)-chlorid*: Die Lösung von 0.20 g (0.56 mmol) **2a** und 0.26 g (1.12 mmol) Nickel(II)-chlorid in 30 ml Methanol wurde bei 10 – 15°C während 20 min mit 0.21 g (5.6 mmol) Natriumboranat versetzt, wobei ein schwarzer Niederschlag ausfiel. Nach 30 min Rühren wurde abfiltriert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei pH 8 zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Chromatographie des Rohproduktes (0.15 g) wie unter b) ergab etwa gleiche Mengen von **8a**, **8b** und **9**.

### 9. Hydrierung von **3a** in Anwesenheit von Natriummethylat

a) *Alloyohimbinon (6a)*, *3-Epi-alloyohimbinon (7a)*, *17-Epicorynanthin (8c)* sowie **8a**, **h** und **10a**, **b**

*Ringschluß*: Die Lösung von 15 g (39 mmol) **1a** in 600 ml absolv. Benzol wurde erst durch Abdampfen von etwa 20 ml Benzol entwässert, dann mit 9.75 g (87 mmol) sublimiertem Kalium-tert-butylat versetzt. Man destillierte noch 20 – 30 ml Benzol ab und rührte unter Rückfluß bis zum Verschwinden von **1a** (1 – 2 h. DC: Benzol/Methanol 5:0.5,  $R_F$  **1a** > **3a** > **2a**). Nach Ein-

dampfen i. Vak. wurde der Rückstand in 60 ml 2 N Natriummethylat gelöst, und 200 ml Methanol wurden zugegeben. Nach Röhren bei Raumtemp. für 15–20 min war die Umwandlung von **2a** zu **3a** vollständig (DC: Methylchlorid/Methanol/Eisessig 5 : 0.5 : 0.1,  $R_F$  **2a** > **3a**).

**Hydrierung:** Die frische Lösung von **3a** wurde in Natriummethylat/Methanol (insgesamt 560 ml, 0.37 N) in Anwesenheit von 15 g 10proz. vorhydrierter Palladium/Kohle 24 h bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach Zugabe von 13 ml Eisessig und Filtrieren wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand zweimal mit je 300 ml Methylchlorid/Äther (1 : 1) ausgekocht, die vereinigten Extrakte wurden zuerst mit währ. Ammoniak, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. wieder eingeengt. Der Rückstand (4.0 g) enthielt nach DC ein Gemisch von **6a**, **7a**, **8a**, **c**, **h**, **10a**, **b** (DC: Methylchlorid/Methanol 5 : 0.3). Durch Lösen des nach Ätherextraktion verbleibenden Rückstandes in 100 ml Wasser und Ausschütteln bei pH 8.9–9 mit 400 ml Chloroform konnten noch 2.8 g des Gemisches (insgesamt 6.8 g, 49 %) gewonnen werden.

**Chromatographie:** Das Rohprodukt wurde an der 20fachen Menge Kieselgel mit 1–10% Methanol enthaltendem Methylchlorid chromatographiert. Fraktionen:

A. Als am wenigsten polare Komponente erhielt man 2.6 g (19 %) **6a** als Hauptprodukt vom Schmp. 192–193 °C (aus Benzol), identisch mit der früher von uns hergestellten Substanz<sup>3)</sup>. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.35 ppm (s, 1 H, OH), 7.85 (s, 1 H, NH), 7.6–7.0 (m, 4 H, aromat. H), 3.88 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

B. Als Nebenprodukte erhielt man danach **10a** (80 mg, 0.6 %)<sup>1)</sup> und **10b** (250 mg, 1.8 %).

*3-[2β-(Methoxycarbonylmethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-a]chinolinizin-3β-yl]-propionsäure-methylester (10b):* Schmp. 152–153 °C. – IR (KBr): 3300 (NH), 2810, 2770 (Bohlmann-Bande), 1730, 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV),  $m/e$  (%): 384 (100,  $\text{M}^+$ ), 383 (92), 369 (6.8), 353 (15), 311 (17), 309 (6), 297 (5.3), 283 (22), 269 (6.7), 211 (5.7), 184 (9), 170 (20), 169 (12), 156 (9.5).

C. Aus der nächsten Fraktion isolierte man **7a** vom Schmp. 213–214 °C (aus Aceton/Petroläther), Ausb. 0.80 g (5.8 %). In Lösung mit Eisen(III)-chlorid sehr schwache Farbreaktion. – IR (KBr): 3380 (NH), 2810, 2760 (Bohlmann-Bande), 1740 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1710 (CO), 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ konj., schwach). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 10.65 ppm (s, 1 H, NH), 7.5–6.9 (m, 4 H, aromat. H), 3.9 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV),  $m/e$  (%): 352 (100,  $\text{M}^+$ ), 351 (31), 337 (3.7), 320 (65), 319 (65), 293 (28), 223 (7.6), 221 (10), 197 (15), 184 (17), 170 (17), 169 (28), 156 (27).

D. Als polarste Komponente erhielt man ein Gemisch von **8a**, **c** und **h** (1.2 g, 8.8 %), das an Aluminiumoxid (Brockmann, Akt.-St. II–III) mit 0.5–1.0 % Methanol enthaltendem Methylchlorid chromatographiert wurde. Man erhielt:

0.30 g **8a** vom Schmp. 218–220 °C (Spektren- und DC-Vergleich mit authent. Material<sup>1)</sup>),

0.22 g **8h** vom Schmp. 223–224 °C, identisch mit dem Lit.-Produkt<sup>2)</sup>,

0.35 g **8c** vom Schmp. 159–160 °C (aus Essigester), identisch mit dem unabhängig dargestellten Produkt (s. unter 10.):

IR (KBr): 3500–3200 (OH, NH breit), 2810, 2750 (Bohlmann-Bande), 1720 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1100, 1050, 1030, 990  $\text{cm}^{-1}$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3485 (NH), 2815, 2765 (Bohlmann-Bande), 1735 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.1 ppm (s, 1 H, NH), 7.6–7.0 (m, 4 H, aromat. H), 3.6 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 10.85 ppm (s, 1 H, NH), 7.4–6.8 (m, 4 H, aromat. H), 4.75 (m, 1 H, 17-OH), 3.5 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV),  $m/e$  (%): 354 (99,  $\text{M}^+$ ), 353 (100), 339 (4.7), 337 (1.9), 335 (1.3), 325 (2.3), 323 (6.6), 295 (4.2), 293 (3.4), 184 (17), 170 (20), 169 (25), 156 (15), 144 (9.4).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (354.4) Ber. C 71.16 H 7.39 N 7.90 Mol-Masse 354.1942

Gef. C 71.05 H 7.19 N 7.80 Mol-Masse 354.1875 (MS)

**8c-Hydrochlorid:** Schmp. 229–230 °C (aus Essigester/Petroläther).

$[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3]\text{Cl}$  (390.9) Ber. N 7.16 Cl 9.06 Gef. N 6.90 Cl 9.29

*O-Acetyl-17-epicorynanthin (8j):* 0.10 g (0.28 mmol) **8c** wurde in 2 ml Pyridin mit 0.5 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. 2 Tage stehengelassen, dann die Lösung mit Eiswasser verdünnt und bei

pH 8.5 mit Chloroform extrahiert. Der nach Eindampfen verbleibende Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther/Petroläther (1 : 1), Ausb. 60 mg (54%), Schmp. 214–215°C. – IR (KBr): 3400, 3300 (NH), 1730, 1705 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (OCOCH<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.05 ppm (s, 1H, NH), 7.5–7.0 (m, 4H, aromat. H), 4.8 (m, 1H, 17-H), 3.6 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.0 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10.85 ppm (s, 1H, NH), 7.4–6.9 (m, 4H, aromat. H), 4.85 (m, 1H, 17-H), 3.55 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 195 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

b) **6a aus 2a:** Die Lösung von 0.15 g **2a** in 2 N Natriummethylat/Methanol (4 ml) wurde bei Raumtemp. 30 min stehengelassen, danach mit 16 ml Methanol verdünnt und über 10proz. Palladium/Kohle (0.10 g) bei 13 at Wasserstoff 8 h geschüttelt. Nach Zugabe von 0.5 ml Eisessig wurde wie unter 9a) aufgearbeitet. Die DC-Analyse des Rohproduktes (80 mg, 53%) zeigte die völlige Umwandlung des Ausgangsmaterials in **6a**.

**10. 8c aus 17β-Hydroxyyohimban-16β-carboxamid:** 0.12 g (0.35 mmol) des Amids<sup>1)</sup> wurden in 10 ml 25proz. Salzsäure 35 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen zur Trockne i. Vak. löste man den Rückstand in 2 ml Methanol und versetzte mit überschüss. Diazomethan in Äther. Nach 24 h Aufbewahren bei 0°C wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 40 ml Äther/Chloroform (3 : 1) ausgekocht. Eindampfen des Filtrats und Chromatographie an Kieselgel mit 1–5 proz. Methanol enthaltendem Chloroform ergab 20 mg **8c**.

### 11. 8b aus 8c

a) 50 mg **8c** wurden mit 2 N Natriummethylat/Methanol (10 ml) 2 h auf dem Wasserbad gekocht, dann die Lösung i. Vak. eingedampft. Die DC-Analyse zeigte ein Gemisch von 2 Substanzen etwa im Verhältnis 6 : 4, die durch präp. SC getrennt wurden (Chloroform/Methanol 50 : 10). Der unpolare Anteil (15 mg, 30%) erwies sich als identisch mit **8b** (IR, MS, DC, Schmp.), aus der polaren Fraktion gewann man 10 mg (20%) **8c** zurück.

b) Die Lösung von 50 mg **8c** in 2 N NaOH (5 ml) wurde 4 h auf 100°C erhitzt, dann mit konz. Salzsäure neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand rieb man mit 2 ml Methanol an, filtrierte ab und behandelte nach Abdampfen mit Diazomethan in Äther. Nach Einengen des Solvens wurde der Rückstand durch präp. SC getrennt. So erhielt man 2.5 mg (5%) **8b** und 10 mg (20%) **8c** (DC: Chloroform/Methanol 5 : 1, R<sub>F</sub> **8b** > **8c**).

### 12. Reduktion von **7a** zu **8h** und **8i**

a) **Katalytische Hydrierung:** 0.15 g (0.42 mmol) **7a** in 20 ml Eisessig ergaben mit 150 mg Platin/Kohle (10proz.) nach 40 h Röhren ein Rohprodukt (0.13 g, 86%), das etwa 80–85% **8h** enthielt. Chromatographie an Aluminiumoxid (Brockmann, Akt.-St. II–III) mit 10–30% Äthylmethylketon enthaltendem Hexan lieferte 60 mg (40%) **8h** und 10 mg (6.5%) **8i**, identisch mit den früher von uns hergestellten Substanzen<sup>2)</sup>.

b) **Reduktion mit Natriumboranat in Methanol:** 0.5 g (1.4 mmol) **7a** in einem Gemisch von 20 ml Methanol und 10 ml Methylenechlorid wurden bei 10°C portionsweise mit 0.10 g Natriumboranat versetzt und der Verlauf der Reduktion mit DC kontrolliert. Nach Zersetzen mit Eisessig, Eindampfen und Verteilen bei pH 8 zwischen Wasser und Chloroform erhielten wir 0.45 g des Gemisches der Carbinole **8h** und **8i**, die laut DC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-G, Hexan/Äthylmethylketon/Methanol 5 : 2.5 : 0.1, R<sub>F</sub> **7a** > **8h** > **8i**) und NMR-Spektrum etwa im Verhältnis 4 : 6 vorlagen.

### 13. Reduktion von **6a**

a) **Katalytische Hydrierung:** 0.20 g (0.57 mmol) **6a** wurden in 25 ml Methanol mit 0.15 g Platin-oxid 25 h bei Raumtemp. und 10 at H<sub>2</sub> hydriert, dann der nach Filtern und Abdampfen verbleibende Rückstand durch präp. SC getrennt (Hexan/Äthylmethylketon/Methanol 100 : 50 : 16). Als am wenigsten polare Komponente erhielt man 80 mg des Ausgangsmaterials zurück, aus der schwach polaren Fraktion eluierte man 40 mg (20%) **8g**. Als polarste Komponente wurden 10 mg (5%) **8e** isoliert. Identitätsvergleich mit authent.<sup>3)</sup> Materialien.

b) *Reduktion mit Natriumboranat*: Zur Lösung von 0.50 g (1.4 mmol) **6a** in 50 ml Isopropylalkohol wurde unter Rühren bei 0°C in Portionen 0.10 g Natriumboranat gegeben, bis das Ausgangsmaterial verschwunden war (DC). Nach Ansäuern mit Eisessig wurde wie unter 12a) aufgearbeitet und der Eindampfrückstand (0.45 g) durch präp. SC getrennt (Methylenchlorid/Methanol 100 : 12,  $R_F$  **8f** > **8g** > **8d** > **8e**). Auf diese Weise erhielt man 190 mg (38 %) **8g**, 34 mg (6.8 %) **8f**, 40 mg (8 %) **8d** und 27 mg (5.4 %) **8e**. Das Carbinol **8e** war identisch mit einem durch Epimerisierung aus **8g** darstellbaren<sup>3)</sup> Präparat.

**14. 17-Oxo-3-epi-alloyohimban-18-carbonsäure-methylester (7e)**: Die Lösung von 0.24 g (0.52 mmol) **10b** in 5 ml absol. DMSO wurde mit 0.17 g (1.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat 24 h bei Raumtemp. stehengelassen und dann mit Eiswasser verdünnt. Das bei pH 8.5 ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen (0.12 g, 66 %) und durch präp. SC getrennt (Äther/Methanol 100 : 5,  $R_F$  **7e** > **10b** > **7a**). Aus der unpolaren Fraktion gewann man 80 mg (44 %) **7e** vom Schmp. 184 – 185°C, die polare Komponente (20 mg, 11 %) war identisch (IR, DC) mit dem unter 9a) beschriebenen Produkt **7a**.

**7e**: mit Eisen(III)-chlorid violette Farbe. – IR (KBr): 3560 (OH), 3390 (NH), 3250 (OH, NH), 2915, 2770 (*Bohlmann*-Bande), 1745 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1710 (CO), 1665 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3kunj.</sub>), 1615 cm<sup>-1</sup> (C=C). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3470 (NH), 2810, 2770 (*Bohlmann*-Bande), 1730, 1705 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO), 1650, 1610 cm<sup>-1</sup> (CO<sub>2</sub>CH<sub>3kunj.</sub>, C=C). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10.75 ppm (s, 1 H, NH), 7.4 – 6.9 (m, 4 H, aromat. H), 3.70, 3.65 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**15. 17-Oxo-15,16-didehydroyohimban-16-carbonitril (2c)**: Der Ringschluß von **1c** (6.8 g, 19.5 mmol) wurde, wie unter 9a) beschrieben, in Benzol (400 ml) mit Kalium-*tert*-butylat (5.6 g, 50 mmol) durchgeführt (1 h Rückfluß, DC: Benzol/Methanol 5 : 0.5,  $R_F$  **1c** > **2c**), die entstandene Lösung zur Hälfte eingedampft und dann auf 3 ml Eisessig enthaltendes Eiswasser gegossen. Das Rohprodukt (5.8 g, 92 %) wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus DMF umkristallisiert. Die 1 Mol. Kristall-DMF enthaltenden Kristalle schmelzen bei 253 – 255°C (Zers.). – IR (KBr): 3300 – 3200 (NH), 2800, 2760 (*Bohlmann*-Bande), 2220 (CN<sub>kunj.</sub>), 1690 (CO), 1670, 1620 (DMF<sub>krist.</sub>), 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C).

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO (390.5) Ber. C 70.74 H 6.71 N 14.35 Gef. C 70.55 H 6.80 N 14.17

**16. Stereoisomere 17-Oxyohimban-16-carbonitrile (5d, 6d, 7d)**: Die Lösung von 0.50 g (1.5 mmol) **2c** in 40 ml 0.2 N Natriummethylat/Methanol wurde bei Raumtemp. 1 h stehengelassen und dann mit 10proz. Palladium/Kohle (0.4 g) bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert (≈ 10 h). Nach Ansäuern mit 1 ml Eisessig, Filtrieren und Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Wasser angerieben und das bei pH 7.5 abgeschiedene Gemisch (0.40 g, 80 %) der isomeren Ketonitrile **6d**, **5d** und **7d** (etwa im Verhältnis 6 : 3 : 1, DC: Methylenchlorid/Methanol 5 : 0.7,  $R_F$  **2c** > **6d** > **5d** > **7d**) abgesaugt. Auskochen des Rohproduktes mit 5 ml Methanol lieferte 0.10 g (20 %) **5d**, aus dem Filtrat kristallisierten 30 mg (6 %) **7d** aus. Eindampfen der Mutterlauge ergab 0.20 g (40 %) **6d**. Die Verbindungen waren mit den früher von uns hergestellten Substanzen<sup>1 – 3)</sup> identisch.

[431/75]