

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 495–501 (1977)

Werner Meise und Horst Pfisterer*

Zum Ablauf der Synthese von 1-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbanen aus 1-Methyltryptamin und Isochroman-3-onen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 27. Juli 1976)

Aus dem Hydroxyamid **3a** wird über das 3,4-Dihydro- β -carboliniumsalz **4a** und über die Okta- bzw. Dekadehydroyohimbane **5a/6a** 1-Methyl- 15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban (**7a**) hergestellt; **4a** und **6a** werden präparativ zugänglich gemacht. Damit ist der Reaktionsweg, der beim Aufbau des Yohimban-Gerüsts aus 1-Methyltryptamin (**1**) und Isochroman-3-on (**2a**) durchlaufen wird, aufgeklärt.

Bei Verzicht auf die Isolierung der analogen Zwischenprodukte liefert **1** mit 6,7-Dimethoxyisochroman-3-on (**2b**) über das Hydroxyamid **3b** in einer Gesamt-Ausbeute von 40% d.Th. 1-Methyl-17,18-dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban (**7b**).

The Course of the Synthesis of 1-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbanes from 1-Methyltryptamine and Isochroman-3-ones

The hydroxyamide **3a** affords 1-methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane (**7a**) via the 3,4-dihydro- β -carbolinium salt **4a** and the octa- and decadehydroyohimbanes **5a/6a**: Compounds **4a** and **6a** have now been synthesized which amounts to an elucidation of the course of the synthesis of the yohimbane skeleton from 1-methyltryptamine (**1**) and isochroman-3-one (**2a**). With 6,7-dimethoxyisochroman-3-one (**2b**) 1-methyltryptamine (**1**) reacts via the hydroxyamide **3b** to form 17,18-dimethoxy-1-methyl- 15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane (**7b**) with a total yield of 40%. Intermediates analogous to (**4a**) and (**6a**) were not isolated.

Für das Yohimban-Gerüst, von dem sich zahlreiche Alkaloide ableiten, gibt es eine Reihe von meist vielstufigen, relativ aufwendigen Synthesen¹).

Wir entwickelten ein einfaches Zweistufenverfahren, bei dem 1-Methyltryptamin und Isochroman-3-on in guter Ausbeute 1-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban liefern²). Während die erste Stufe dieser Synthese nur aus der Aminolyse eines Lactons besteht, erfolgen bei der zweiten Stufe mindestens vier Umsetzungen. In der vorliegenden Arbeit sollen in Analogie zu Untersuchungen beim Aufbau

* Teil der Dissertation von H. Pfisterer, Bonn 1976.

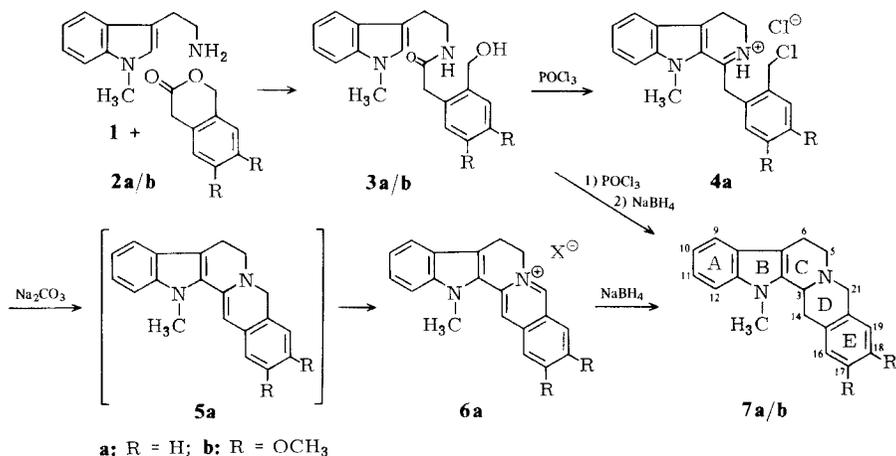
1 vgl. J. E. Saxton in Manske, The Alkaloids, Volume VII; Academic Press, New York–London 1960.

2 W. Meise und F. Zymalkowski, Angew. Chem. 81, 425 (1969).

des Berbin-Ringsystems³⁾ die einzelnen Reaktionsschritte möglichst getrennt durchgeführt und einige der intermediär auftretenden Produkte isoliert werden. Durch Aufklärung der Struktur dieser Verbindungen wollen wir den Reaktionsweg der neuen Yohimban-Synthese aufzeigen.

Zur Vermeidung von Komplikationen (vgl.⁴⁾) hatten wir den Indolstickstoff bei der Ausarbeitung des Zweistufenverfahrens zunächst durch eine Methylgruppe geschützt. Die Methylierung läßt sich bei dem aus Indol leicht zugänglichen Indol-3-aldehyd einfach durchführen⁵⁾⁶⁾⁷⁾. Durch Kondensation mit Nitromethan erhält man die entsprechende Nitrovinylverbindung⁷⁾, die mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin reduziert wird⁷⁾. Das hierfür beschriebene Verfahren wurde von uns so verbessert, daß sich größere Mengen 1-Methyltryptamin (**1**) in einer Ausbeute von 76% herstellen lassen.

Das aus **1** und Isochroman-3-on (**2a**) in der ersten Stufe gewonnene Hydroxyamid **3a**²⁾ wurde mit Phosphoroxychlorid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Hierbei erfolgt neben dem *Bischler-Napieralski*-Ringschluß Austausch der Hydroxygruppe durch Chlor. Das resultierende 3,4-Dihydro- β -carboliniumsalz **4a** ist in Lösung relativ unbeständig. Dies ist einmal auf die Benzylchlorid-Struktur zurückzuführen; außerdem bildet sich aus dem Immoniumsalz **4a** in neutraler bzw. alkalischer Lösung das entsprechende Imin, das mit dem tautomeren, reaktionsfähigen Enamin im Gleichgewicht steht. Man hat Solvolyse, vorzeitigen Ringschluß und Kondensationsreaktionen zu erwarten. Dennoch läßt sich reines **4a** gewinnen, wenn man das Rohprodukt sogleich aus Methanol und anschließend aus Acetonitril umkristallisiert.



3 W. Meise und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 175 (1971).

4 W. Meise und H. Pfisterer, Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 501 (1977).

5 H. Wieland, W. Konz und H. Mittasch, Justus Liebigs Ann. Chem. 513, 16 (1934).

6 V. M. Rodionov und T. K. Veselovskaya, Zh. Obshch. Khim. 20, 2202 (1950); Chem. Zentralbl. 1952, 1485; C. A. 45, 7106c (1951).

7 A. H. Jackson und A. E. Smith, J. Chem. Soc. 1964, 5510.

Zur basischen Cyclisierung von **4a** zum Yohimbanderivat **5a** wurden verschiedene Reagenzien versucht. Mit konz. Ammoniak erfolgte im Gegensatz zur Berbin-Reihe³⁾ nach Erhitzen unter Rückfluß keine N-Alkylierung, ebenso wenig mit 5proz. Boraxlösung. Mit 5proz. Natriumkarbonatlösung gelang der Ringschluß zum Yohimban-Gerüst; es entstanden jedoch zwei Produkte etwa im Verhältnis 1 : 1.

Eine dieser Verbindungen konnte als Pikrat isoliert werden, sie erwies sich als das Dekadehydroyohimbansalz **6a**. Unter den alkalischen Bedingungen muß also Dehydrierung des neu entstandenen Ringes D zum Aromaten erfolgt sein. Dies kann man mit der unbeständigen 1,2-Dihydroisochinolin-Struktur des primären Ringschlußproduktes **5a** erklären.

Daß es sich bei der zweiten Verbindung des Reaktionsgemisches um dieses unbeständige, schwer faßbare Enamin **5a** handelt, folgt aus dem letzten Schritt unserer Synthese: Behandlung des Cyclisierungsgemisches mit Natriumborhydrid liefert in 80proz. Ausbeute 1-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban (**7a**). Die Gesamt-Ausbeute beträgt bei Isolierung des Zwischenproduktes **4a** und des Gemisches **5a/6a** 41% d. Th., bezogen auf **3a**. Die Struktur von **7a** wird durch Elementaranalysen und Spektren der freien Base und ihres Hydrochlorides bewiesen.

Unser Endprodukt **7a** ist identisch mit der ohne Isolierung von Zwischenprodukten aus **3a** in einer Ausbeute von 78% hergestellten Substanz²⁾. Während der hierbei durchgeführten Umsetzung des rohen **4a** mit Natriumborhydrid erfolgen Reduktion der C=N-Bindung und Bildung des Ringes D, so daß keine Aromatisierung zu **6a** stattfinden kann.

Nach Aufklärung des Reaktionsweges soll untersucht werden, ob das Zweistufenverfahren auch zum Aufbau substituierter 1-Methylyohimbane geeignet ist.

Hierzu setzten wir **1** mit 6,7-Dimethoxyisochroman-3-on (**2b**) um. Das resultierende Hydroxyamid **3b** wurde in einer Ausbeute von 80% d. Th. erhalten. Bei der Behandlung von **3b** mit Phosphoroxychlorid trat auch bei Zusatz der gebräuchlichen Mengen Benzol Verharzung ein; die *Bischler-Napieralski*-Cyclisierung mußte in sehr großer Verdünnung durchgeführt werden. Nach der Reaktion des entstandenen Rohproduktes mit Natriumborhydrid ließ sich 1-Methyl-17,18-dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban (**7b**) in 50proz. Ausbeute isolieren. Die gegenüber dem im Ring E unsubstituierten **7a** geringere Ausbeute kann mit der zusätzlichen Aktivierung der Benzylchlorid-Struktur in der Substanz **4a** entsprechenden Zwischenstufe durch die beiden Methoxygruppen erklärt werden.

Somit läßt sich unser Zweistufenverfahren zur Synthese von 1-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbanen auch mit substituierten Isochroman-3-onen als Lactonkomponenten durchführen.

Herrn Prof. Dr. *F. Zymalkowski* danken wir für zahlreiche Ratschläge bei der Durchführung dieser Untersuchung, die aus seinem Arbeitskreis erwachsen ist. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Substanzen i. Hochvak. bei 60° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. – Schmp.: Schmp.-Mikroskop nach Opfer-Schaum, nicht korrr., – Elementaranalysen: A. Bernhardt, Elbach über Engelskirchen. – IR-Spektren (KBr): Beckman IR 8. UV-Spektren (Äthanol): Spectronic 505 Bausch & Lomb. ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60; δ -Werte in ppm, Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als innerer Standard. Bei den als Triplets bezeichneten Banden handelt es sich meist um Multipletts mit t-ähnlicher Struktur. Die NH₂-, NH⁺-, Indol-NH- und OH-Signale verschwinden bei Zugabe von D₂O, die Amid-NH-Signale mit CF₃COOD. Als Aluminiumoxid-Filtriersäule wurde ein Glasrohr von 250 mm Länge und 15 mm lichter Weite mit einer Sinterplatte am unteren Ende, gefüllt mit 65 g „Aluminiumoxid Woelm basisch“, verwandt. Die Tropfgeschwindigkeit betrug ca. 30 Tropfen/min.

1-Methyltryptamin (1)

Zu einer Suspension von 25 g LiAlH₄ in 500 ml absol. Äther werden 40,4 g (0,2 mol) 1-Methyl-3-(2-nitrovinyl)-indol⁷⁾, bei etwa 50° in 1 l absol. THF gelöst, innerhalb 1 1/2 h zugetropft. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluß wird unter Eiskühlung und Rühren mit 75 ml Wasser versetzt, filtriert, dreimal mit je 100 ml THF gewaschen und das organische Lösungsmittel i. Vak. bei 30° abdestilliert. Fünfmaliges Ausschütteln des zweiphasigen Rückstandes mit je 100 ml Chloroform, Trocknen über MgSO₄, Abdestillieren des Lösungsmittels und Destillation i. Hochvak. ergeben 26,3 g (76 % d. Th.) I. Farbloses, blau fluoreszierendes Öl, Sdp._{0,08} 110–112° (Lit.⁸⁾: 112–113°_{0,2}, n_D^{21} 1.6015 (Lit.⁸⁾: 1.6050.

IR (Film): 3400–3000 cm⁻¹ (NH₂). – UV (vgl. ⁷⁾): λ_{\max} (log ϵ) = 226 (4,42), 281 (3,81), 290 nm (3,71). – NMR (CDCl₃) (vgl. ⁹⁾): 7,75–7,5 (m, 1 H, H an C-4), 7,35–6,9 (m mit Schwerpunkt bei 7,26, 3 H, H an C-5 – C-7), 6,83 (s, 1 H, H an C-2), 3,62 (s, 3H, NCH₃), 2,91 (t, J = 4 Hz, 4 H, 2 x CH₂), 1,12 (s, 2 H, NH₂).

N-[2-(1-Methylindol-3-yl)-äthyl]-o-hydroxymethyl-phenylacetamid (3a)

I und 2a¹⁰⁾ ergeben in einer Ausb. von 92 % d. Th. 3a; Schmp. 153–154° (Äthanol)²⁾.

C₂₀H₂₂N₂O₂ (322,4) Ber.: C 74,50 H 6,88 N 8,69; Gef.: C 74,39 H 6,83 N 8,57.

IR: 3280, 3180 und 3090 (O-H, N-H), 1630 cm⁻¹ (C=O). – UV: λ_{\max} (log ϵ) = 225 (4,59), 289 nm (3,79). – NMR (CDCl₃): 7,65–7,4 (m, 1 H, H an C-4), 7,4–7,05 (m mit Schwerpunkt bei 7,27, 7 H, H an C-5 – C-7 und H_{arom} Lactonteil), 6,67 (s, 1 H, H an C-2), ca. 6,3–5,8 (breit, 1 H, NH), 4,54 (s, 2 H, -CH₂-OH), 3,69 (s, 3 H, NCH₃), 3,52 (s, 2 H, -CH₂-CO-), 3,45 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, -CH₂-NH-), ca. 3,3–3,0 (breit, 1 H, OH), 2,87 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, Ar-CH₂-CH₂-).

9-Methyl-1-(2'-chlormethylbenzyl)-3,4-dihydro- β -carbolin-Hydrochlorid (4a)

3,22 g (10 mmol) 3a werden mit 20 ml frisch destilliertem Phosphoroxychlorid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 50 ml Petroläther (40–60°). Man dekantiert

8 K. T. Potts und J. E. Saxton, J. Chem. Soc. 1954, 2641.

9 L. A. Cohen, J. W. Daly, H. Kny und B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 82, 2184 (1960).

10 G. A. Swan, J. Chem. Soc. 1949, 1720. Im Gegensatz zu den Erfahrungen von Markgraf et al.¹¹⁾, die diese Publikation nicht erwähnen, stellen wir 2a regelmäßig in Reinausbeuten um 80 % nach dem Verfahren von Swan her.

11 J. H. Markgraf und S. J. Basta, Synth. Commun. 2, 139 (1972).

die obere Phase, wäscht das verbleibende viskose Öl fünfmal mit je 50 ml Petroläther und nimmt sogleich in 5 ml Methanol auf. Dabei erwärmt sich die Lösung; bei Raumtemp. kristallisiert **4a** aus. Absaugen nach 1–2 h und Waschen mit 2 ml Essigsäureäthylester ergibt 2.10 g, nach Aufarbeitung der Mutterlauge insgesamt 2.25 g (63 % d. Th.) dc fast reines **4a** vom Schmp. 157–168° (Zers.). Zur Analyse wird 1.0 g aus 4 ml Acetonitril umkristallisiert. Gelbe Oktaeder vom Schmp. 169–172° (Zers.). $C_{20}H_{19}ClN_2 \cdot HCl$ (359.3) Ber.: C 66.86 H 5.61 Cl 19.73 N 7.80; Gef.: C 66.94 H 5.67 Cl 19.65 N 7.93.
 IR: 1620 cm^{-1} (C=N[⊕]). – UV: λ_{max} (log ϵ) = 212 (4.54), 242 (4.26, sh), 309 (3.83, sh), 359 nm (4.34). – NMR (CDCl₃): ca. 14,8–14,2 (breit, 1 H, NH[⊕]), 7,8–7,6 (m, 1 H, H an C-5), 7,5–7,0 (m mit Schwerpunkt bei 7,26, 6 H, H an C-6, C-7 und C-3' – C-6'), 6,8–6,6 (m, 1 H, vermutlich H an C-8), 5,10 (verbreitert, 2 H, mit D₂O austauschbar, -CH₂-C=NH[⊕]), 4,80 (s, 2 H, -CH₂-Cl), 4,15 (t, J = 8 Hz, 2 H, -CH₂-NH[⊕]), 3,64 (s, 3 H, NCH₃), 3,33 (t, J = 8 Hz, 2 H, Ar-CH₂-CH₂-).

1-Methyl-3,4,14,15,16,17,18,19,20,21-dekadehydrohimbane-Pikrat (6a, X[⊖] = Pikrat)

1.80 g (5 mmol) **4a** werden in 100 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen auf Raumtemp. innerhalb 30 min mit 50 ml 5 proz. Natriumkarbonat-Lösung versetzt. Das ausfallende Substanzgemisch wird fünfmal mit je 20 ml Wasser gewaschen. 1.2 g (82 % d. Th.), berechnet als **5a** : **6a** (X = OH) = 1 : 1. 0.50 g des Rohproduktes werden in 10 ml siedendem Äthanol gelöst und tropfenweise mit 10 ml 6 proz. äthanol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Der Niederschlag wird aus 5 ml Aceton umkristallisiert. 0.37 g (35 % d. Th.) orangefarbene Nadeln vom Schmp. 266–268°. $C_{20}H_{17}N_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$ (513.5) Ber.: C 60.82 H 3.73 N 13.64; Gef.: C 60,71 H 3.74 N 13.49.

IR: 1625 cm^{-1} (C=N[⊕]). – UV: λ_{max} (log ϵ) = 218 (4.42), 241 (4.56), 254 (4.55), 283 (3.92), 353 nm (4.61). – NMR ((CD₃)₂SO): 10.15 (verbreitert, 1 H, H an C-21), 8.80 (verbreitert, 1 H, H an C-14), 8.56 (s, 2 H, Pikrat), ca. 8.4–7.2 (m, 8 H, H an C-9 – C-12 und C-16 – C-19), 5.05 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, H an C-5), 4.20 (s, 3 H, NCH₃), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, H an C-6).

1-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydrohimbane (7a)

0.59 g (2 mmol) **6a**-Rohprodukt werden in 20 ml Methanol gelöst, unter Rühren und Eiskühlung während 30 min mit 2.0 g Natriumborhydrid versetzt und anschließend 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols i. Vak. bei 30° wird der Rückstand in 30 ml Wasser suspendiert und fünfmal mit je 25 ml Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet den Extrakt über MgSO₄ und dampft i. Vak. bei 30° ein. Der Rückstand wird nach dem Verreiben mit einigen Tropfen Methanol fest. Nach Waschen mit sehr wenig Methanol 0.46 g (80 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 133–134°.

Zur Analyse werden 0.29 g des erhaltenen **7a** in 1 ml Chloroform gelöst und nach Aufgabe auf eine Aluminiumoxid-Säule mit Chloroform eluiert. Man vereinigt die ersten 15 Fraktionen von je ca. 10 ml und dampft das Lösungsmittel i. Vak. bei 30° ab. Lösen in 25 ml Methanol und Zugabe von 25 ml Wasser ergibt 0.22 g farblose Kristalle vom Schmp. 135–136° (Lit. ²) und ¹²): 135°).

$C_{20}H_{20}N_2$ (288.4) Ber.: C 83.29 H 6.99 N 9.71; Gef.: C 83.27 H 6.96 N 9.60.

UV (vgl. ¹³): λ_{max} (log ϵ) = 229 (4.61), 275 (3.88), 285 (3.91), 294 nm (3.84). – NMR (CDCl₃): 7.65–7.4 (m, 1 H, H an C-9), 7.3–6.9 (m mit Schwerpunkt bei 7.13, 7 H, H an C-10 – C-12 und C-16 – C-19), 4.05 (verbreitert, 2 H, H an C-21), 4.0–3.7 (m, 1 H, H an C-3), 3.70 (s, 3 H, NCH₃), 3.3–2.6 (m, 6 H, H an C-5, C-6 und C-14).

12 P. L. Julian und A. Magnani, J. Am. Chem. Soc. 71, 3207 (1949).

13 K. T. Potts und R. Robinson, J. Chem. Soc. 1955, 2675.

Einleiten von getrocknetem Chlorwasserstoff in die Lösung von 0.29 g **7a** in 40 ml wasserfreiem Benzol unter Eiskühlung ergibt 0.30 g (92 % d. Th.) **7a**-HCl, das zur Analyse in 15 ml Methanol gelöst und mit 75 ml wasserfreiem Äther ausgefällt wird. Hellgelbliche, hygroskopische Kristalle vom Schmp. 222–224°. $C_{20}H_{20}N_2 \cdot HCl$ (324.9) Ber.: C 73.93 H 6.52 Cl 10.91 N 8.62; Gef.: C 73.76 H 6.48 Cl 10.79 N 8.66.

NMR ($(CD_3)_2SO$): ca. 11.8–11.4 (breit, 1 H, NH^{\oplus}), 7.7–7.0 (m mit Schwerpunkt bei 7.32, 8 H, H an C-9 – C-12 und C-16 – C-19), 5.5–5.1 (m, 1 H, H an C-3), 4.65 (verbreitert, 2 H, H an C-21), 3.80 (s, 3 H, NCH_3), 4.0–2.9 (m, 6 H, H an C-5, C-6 und C-14).

7a-Pikrat (aus Äthanol): Gelbe Prismen vom Schmp. 205–208° (Aceton) (Lit.¹²): 209°¹³ (208–209°). NMR ($(CD_3)_2SO$): ca. 11.5–11.0 (breit, 1 H, NH^{\oplus}), 8.60 (s, 2 H, Pikrat), 7.65–7.0 (m mit Schwerpunkt bei 7.35, 8 H, H an C-9 – C-12 und C-16 – C-19), 5.5–5.15 (m, 1 H, H an C-3), 4.76 (verbreitert, 2 H, H an C-21), 3.82 (s, 3 H, NCH_3), 4.0–2.9 (m, 6 H, H an C-5, C-6 und C-14).

N-[2-(1-Methylindol-3-yl)-äthyl]-2'-hydroxymethyl-4',5'-dimethoxy-phenylacetamid (**3b**)

4.35 g (25 mmol) **1** werden mit 6.25 g (30 mmol) **2b**¹⁴ in 30 ml Äthanol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung kristallisieren bei Raumtemp. 7.20 g **3b** vom Schmp. 132–135°, aus der Mutterlauge nach Einengen weitere 0.45 g (insgesamt 7.65 g (80 % d. Th.)). Zur Analyse werden 1.0 g aus 5 ml Aceton umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 137–138°.

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382.5) Ber.: C 69.09 H 6.85 N 7.33; Gef.: C 69.37 H 7.09 N 7.51.

IR: 3250 und 3060 (O-H, N-H), 1630 cm^{-1} (C=O). – UV: λ_{max} (log ϵ) = 211 (4.35, sh), 226 (4.56), 283 (3.84), 288 (3.84), 300 nm (3.50, sh). – NMR ($CDCl_3$): 7.55–7.3 (m, 1 H, H an C-4), 7.3–7.0 (m mit Schwerpunkt bei 7.15, 3 H, H an C-5 – C-7), ca. 7.0–6.7 (breit, 1 H, NH), 6.82 (s, 1 H, H an C-2), 6.64 und 6.58 (2 s, je 1 H, H an C-3' und C-6'), 4.63 (verbreitert, 1 H, OH), 4.47 (s, 2 H, $-CH_2-OH$), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.65 (s, 3 H, NCH_3), 3.52 (s, 3 H, OCH_3), 3.42 (s, 2 H, $-CH_2-CO-$), ca. 3.4 (verdecktes t, 2 H, $-CH_2-NH-$), 2.82 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, $Ar-CH_2-CH_2-$).

1-Methyl-17,18-dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban (**7b**)

3.82 g (10 mmol) **3b** werden in 400 ml wasserfreiem, siedendem Benzol gelöst und nach Zutropfen von 20 ml Phosphoroxchlorid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 300 ml Petroläther; dabei scheidet sich eine hochviskose Masse ab. Man dekantiert die obere Phase, digeriert den Rückstand fünfmal mit je 50 ml Petroläther und nimmt sogleich unter Erwärmen auf 30° in einer Mischung von 5 ml Methylenchlorid und 50 ml Methanol auf. Die Lösung wird unter Rühren und Eiskühlung während 1.5 h mit 5 g Natriumborhydrid versetzt und anschließend 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bei 30° suspendiert man den Rückstand in 50 ml Wasser und schüttelt fünfmal mit je 50 ml Essigsäureäthylester aus. Trocknen über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bei 30° ergibt 2.45 g gelbrotes Rohprodukt.

Das rohe **7b** wird in 3 ml Chloroform gelöst, auf eine Aluminiumoxid-Säule gegeben und mit 500 ml einer Mischung von Essigsäureäthylester und 25 proz. Ammoniak (99 : 1) eluiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei 30° abdestilliert und der Rückstand aus 50 ml Aceton umkristallisiert. 1.74 g (50 % d. Th.) farblose bis schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 176–177°.

$C_{22}H_{24}N_2O_2$ (348.4) Ber.: C 75.83 H 6.94 N 8.03; Gef.: C 75.18 H 7.05 N 7.85.

Die Substanz enthält offenbar Kristallwasser, das auch bei 140° i. Hochvak. nicht vollständig zu entfernen war:

$C_{22}H_{24}N_2O_2 \cdot 1/4 H_2O$ (353.0) Ber.: C 74.87 H 7.00 N 7.94; Gef.: C 74.98 H 7.10 N 7.73.
 UV: λ_{max} (log ϵ) = 229 (4.65), 286 (4.10), 293 nm (4.03, sh). – NMR ($CDCl_3$): 7.6–7.4 (m, 1 H, H an C-9), 7.3–6.9 (m mit Schwerpunkt bei 7.21, 3 H, H an C-10 – C-12), 6.61 (verbreitert, 2 H, H an C-16 und C-19), 4.2–3.9 (m, 1 H, H an C-3), 3.97 (verbreitert, 2 H, H an C-21), 3.83 (s, 6 H, zweimal OCH_3), 3.71 (s, 3 H, NCH_3), 3.6–2.5 (m, 6 H, H an C-5, C-6 und C-14).

Aus der Lösung von 0.35 g **7b** in 10 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester fällen beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff 0.36 g (94 % d. Th.) **7b**-HCl aus. Lösen in 2 ml Methanol und Versetzen mit 30 ml wasserfreiem Äther ergibt im Tiefkühlschrank farblose Kristalle vom Schmp. 216–218°.

$C_{22}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ (384.9) Ber.: C 68.65 H 6.54 Cl 9.21 N 7.28; Gef.: C 68.54 H 6.63 Cl 9.22 N 7.28.

Anschrift: Dr. W. Meise, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1

[Ph 744]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 501–505 (1977)

Werner Meise und Horst Pfisterer*)

Aufbau des Yohimban-Gerüsts aus Tryptamin und Isochroman-3-onen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
 (Eingegangen am 27. Juli 1976)

Das von uns entwickelte Zweistufenverfahren zum Aufbau des Yohimban-Gerüsts aus 1-Methyltryptamin und Isochroman-3-onen **2** läßt sich auch mit Tryptamin (**1**) selbst durchführen. Man erhält so 15,16,17,18,19,20-Hexadehydroyohimbane **4**; die unsubstituierte Verbindung **4a** und ihr 17,18-Dimethoxyderivat **4b** werden in Gesamt-Ausbeuten von 45 bzw. 41 % d. Th. gewonnen.

Synthesis of the Yohimbane Skeleton from Tryptamine and Isochroman-3-ones

In the two-step synthesis of the yohimbane skeleton from 1-methyl-tryptamine and isochroman-3-ones **2**, tryptamine (**1**) was used instead of its 1-methyl derivative. 15,16,17,18,19,20-Hexadehydroyohimbane **4** were obtained. The unsubstituted compound **4a** and its 17,18-dimethoxy-derivative **4b** were prepared with yields of 45 and 41 %, respectively.

1-Methyl-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane lassen sich durch Aminolyse von Isochroman-3-onen mit 1-Methyltryptamin, Ringschluß mit Phosphoroxychlo-

* Teil der Dissertation von H. Pfisterer, Bonn 1976.