

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Voigt, «Die Stabilisierung der Kunststoffe gegen Licht und Wärme», Springer Verlag, Berlin etc. 1966.
- [2] N. P. Neureiter, J. org. Chemistry 28, 3486 (1963).
- [3] R. H. Bauer & G. M. Coppinger, Tetrahedron 19, 1201 (1963).
- [4] B. R. Loy, J. org. Chemistry 31, 2386 (1966).
- [5] E. A. Meier & M. Dexter, USP. 3247240 (5. 1. 1962), Ciba-Geigy AG.
- [6] L. J. Filar & S. Winstein, Tetrahedron Letters 1960, 9.
- [7] H. U. Wagner & R. Gompper in 'The chemistry of the quinonoid compounds', Part 2, Editor S. Patai, John Wiley & Sons, London etc. 1974.
- [8] F. O'Shea, 'Dialkylhydroxybenzyl-N,N-dimethyl dithiocarbamates as intermediates in the preparation of phenolic polymer stabilizers', in 'Stabilization of Polymers and Stabilizer Processes', Advances in Chemistry Series 85, 126 (1968).
- [9] H. Hellmann & G. Opitz, « α -Aminoalkylierung», Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1960.
- [10] H. O. House, 'Modern Synthetic Reactions', Second edition, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California 1972.
- [11] T. H. Coffield, A. H. Filbey, G. G. Ecke & A. J. Kolka, J. Amer. chem. Soc. 79, 5019 (1957).
- [12] T. H. Coffield, USP. 2962531 (23. 9. 1955), Ethyl Corporation.
- [13] H. Eggensperger, V. Franzen, K. H. Diehl & W. Kloss, a) Französ. Pat. 1583759 (14. 12. 1966), Deutsche Advance Prodn. b) Französ. Pat. 1534322 (5. 5. 1966), Deutsche Advance Prodn.
- [14] Brit. Pat. 939776 (1. 12. 1960), Ethyl Corporation.
- [15] J. C. Gilles, Holl. Pat. 6712339 (8. 12. 1966), B. F. Goodrich Corp.
- [16] J. M. Turner, USP. 3117947 (2. 10. 1961), Canadian Industries Ltd.
- [17] H. Brunetti & A. Schmidt, DOS 2,216,811 (8. 4. 1971), Ciba-Geigy AG.
- [18] L. W. Jones & H. F. Whalen, J. Amer. chem. Soc. 47, 1351 (1925).
- [19] M. S. Kharasch & B. S. Joshi, J. org. Chemistry 22, 1435 (1957).
- [20] C. D. Cook, N. G. Nash & H. R. Flanagan, J. Amer. chem. Soc. 77, 1783 (1955).

56. Umwandlung des *Iboga*-Alkaloides Voacangin in das β -Carbolin-Derivat Voaketone

156. Mitteilung über Alkaloide¹⁾

von Yutaka Morita, Manfred Hesse, Ulrich Renner*) und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

*) Ciba-Geigy AG, Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharma, CH-4002 Basel.

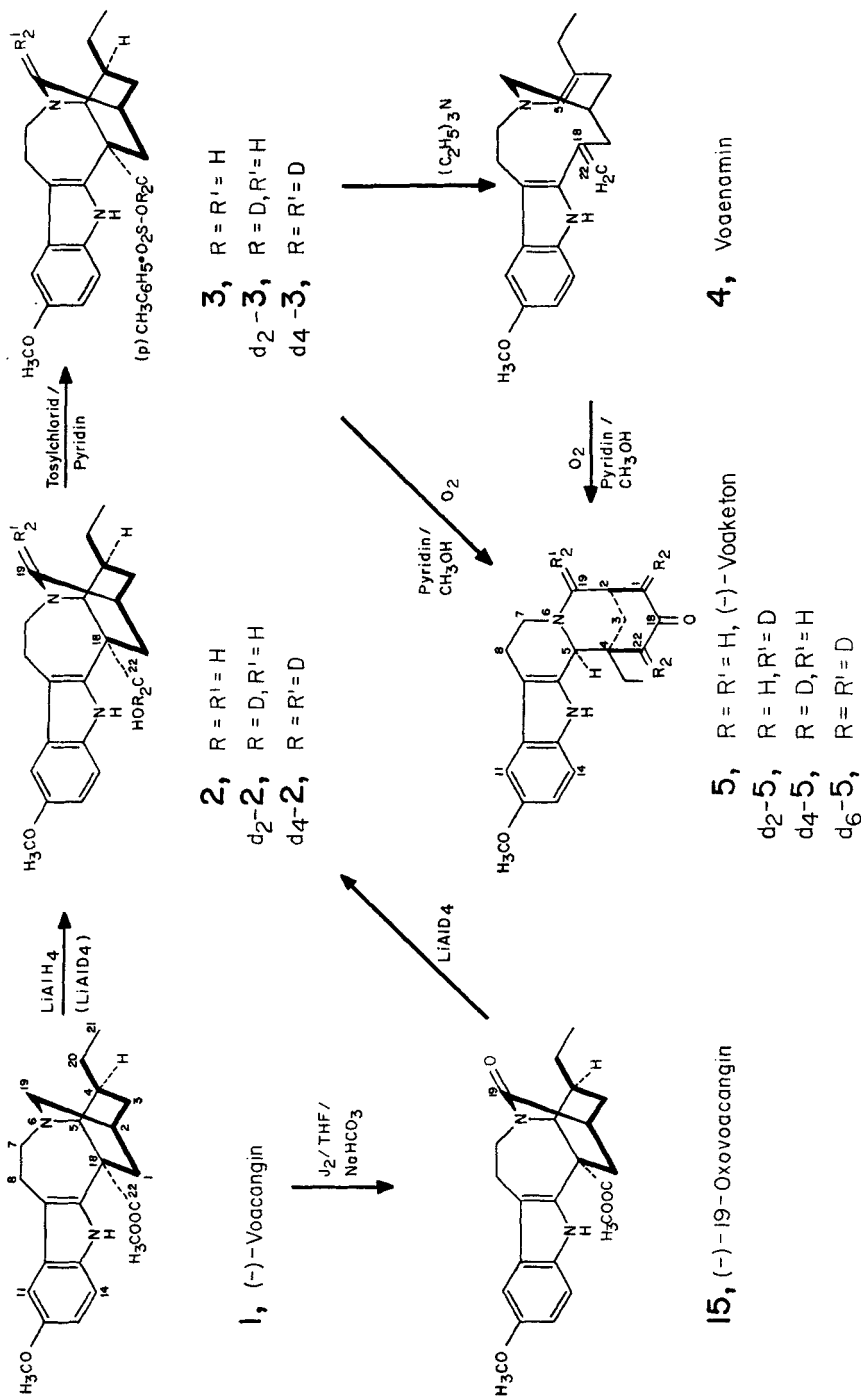
(1. XII. 75)

Transformation of the *Iboga* alkaloid voacangine into voaketone, a derivative of β -carboline. – Summary. The reduction product voacanginol (2), obtained from the indole alkaloid (–)-voacangine (1), gave, by treatment of its tosylate 3 with methanolic pyridine in the presence of air, the rearrangement product (–)-5 (voaketone). Its structure was derived from spectroscopic evidence (mainly NMR. and mass spectra) and some chemical transformation reaction, especially deuterium labelling. A possible mechanism for the formation of 5 from 3 is given in Scheme 6. The absolute configuration of 5 was deduced by comparison with yohimbine derivatives.

Das Indolalkaloid (–)-Voacangin (1) lässt sich über sein Reduktionsprodukt Voacanginol (2) in das Tosylat 3 umwandeln, das, wie kürzlich berichtet wurde [2],

¹⁾ 155. Mitt., s. [1].

Schema 1. Umwandlungsreaktionen von Voacangin (1)

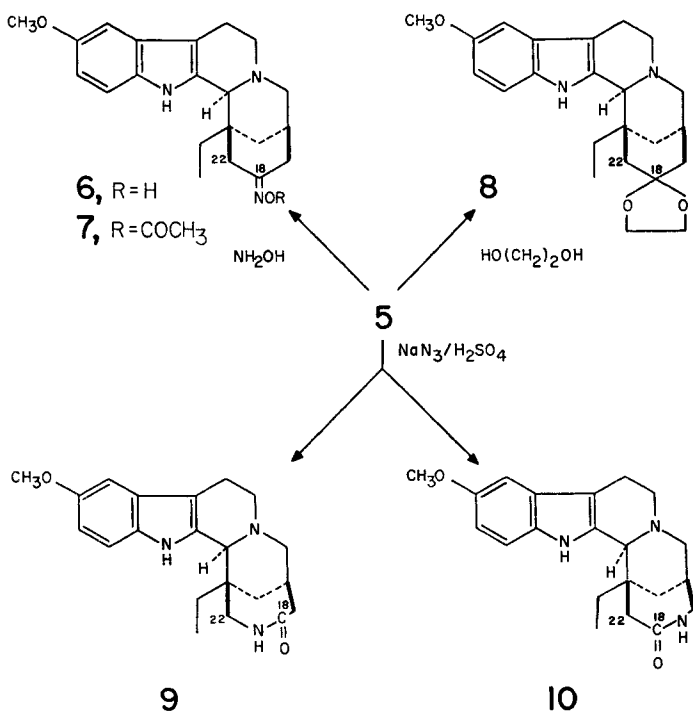


durch Erhitzen mit Triäthylamin in 70–80proz. Ausbeute in das sogenannte Voacamin (**4**) übergeht (*Schema 1*).

Beim 48stdg. Erhitzen des O-Tosyl-voacangins (**3**) in Pyridin/Methanol unter Rückfluss in Gegenwart von Luftsauerstoff entstand nicht mehr **4**, sondern in *ca.* 30proz. Ausbeute ein ketonisches Produkt der Formel $C_{21}H_{26}N_2O_2$ ($M = 338$), das (–)-Voaketon (**5**)² vom Smp. 248° (*Schema 1*). Die vorliegende Arbeit gilt hauptsächlich der Strukturermittlung dieses Oxydationsproduktes mit einem neuartigen Indolalkaloid-Skelett.

1. Konstitution des Voaketons. – Voaketon ist linksdrehend. Es weist das UV.-Spektrum von Voacangin (**1**) auf. Das IR.-Spektrum zeigt *Bohlmann*-Banden [3] bei 2805, 2750 cm^{-1} und eine Ketobande bei 1690 cm^{-1} . Die Ketonnatur von **5** ergibt sich aus der Bildung eines Oxims **6** und dessen Acetylderivats **7** (*Schema 2*). Mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure liess sich das Acetal **8** herstellen, und durch eine *Schmidt*-Umlagerung (NaN_3/H_2SO_4) entstand ein Gemisch der beiden Lactame **9** und **10** (*Schema 2*). Mit Diisobutylaluminiumhydrid oder $LiAlH_4$ wurde das Keton **5** stereospezifisch zum Alkohol **11** reduziert (*Schema 3*), der durch sein Acetylderivat **12** charakterisiert wurde. Durch *Wolff-Kishner*-Reduktion (*Huang-Minlon*-Modifikation) resultierte aus **5** die linksdrehende Desoxoverbindung **13** (*Schema 3*), die prak-

Schema 2. Derivate von (–)-Voaketon (**5**)

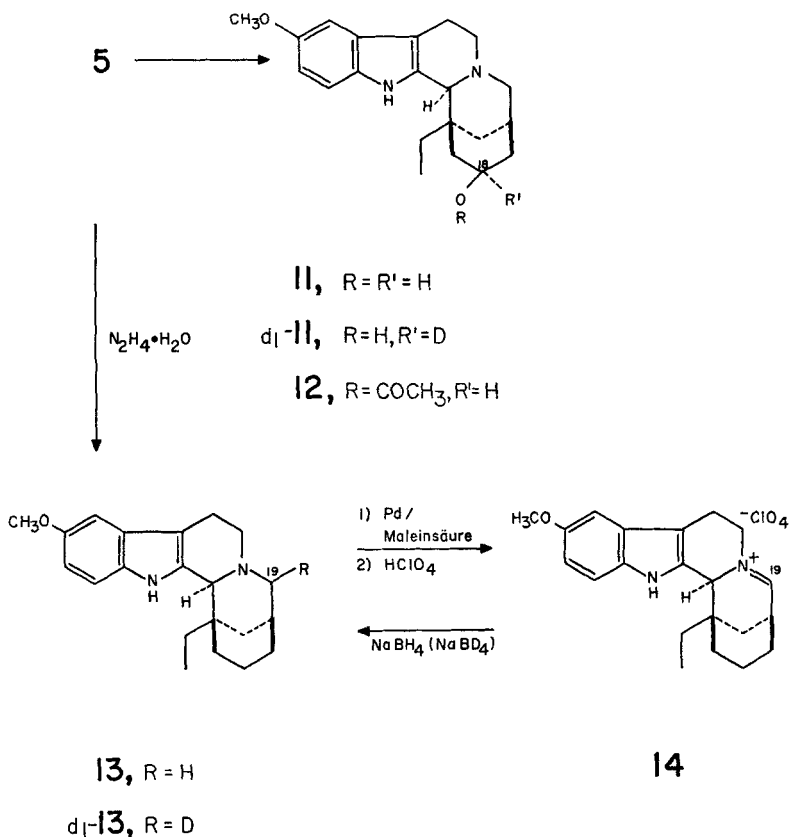


²) Die gewählte Bezifferung für **5** entspricht nicht derjenigen von Yohimban, sondern der des Voacangins (**1**).

tisch dasselbe UV.-Spektrum aufweist wie Voacangin (**1**). Desoxovoaketon (**13**) lässt sich durch Erhitzen mit Pd/Maleinsäure nach *Wenkert* [3a] in ein Dehydroperchlorat **14** umwandeln, das wiederum dasselbe UV.-Spektrum wie **1** zeigt. Die in **14** neu geschaffene C,N-Doppelbindung ist somit nicht in Konjugation mit dem 5-Methoxyindol-Chromophor angeordnet. Reduktion mit NaBH_4 führt **14** in stereospezifischer Reaktion zu **13** zurück. Mit NaBD_4 erhält man **19-d₁-13** (*Schema 3*).

Zum Zwecke der Strukturaufklärung des Voaketons (**5**) erwies es sich als notwendig, deuterierte Derivate des Ketons aus spezifisch deuterierten O-Tosyl-voacanginolen zu bereiten (*Schema 1*). Reduktion von (–)-Voacangin (**1**) mit LiAlD_4 gab Voacanginol-22,22-d₂ (**d₂-2**), dessen Tosylat 22,22-d₂-**3** bei der auto-oxydativen Umwandlung in Pyridin/ CH_3OH ein Voaketon lieferte, das praktisch kein Deuterium mehr enthielt. Die zwei im Tosylat **3** an C(22) lokalisierten Deuteriumatome müssen somit während der Umwandlung in **5** entweder in einem Zwischenprodukt oder im Endprodukt «ausgewaschen» worden sein. (–)-Voacangin (**1**) lässt sich durch Oxydation mit Jod/THF in Gegenwart von NaHCO_3 in das Lactam (–)-19-Oxovoacangin (**15**) (*Schema 1*) umwandeln [1] [4]. Reduktion dieses Lactams mit LiAlD_4 , gefolgt von Tosylierung, führte zum O-Tosyl-voacanginol-19,19,22,22-d₄ (**d₄-3**). Aus diesem ent-

Schema 3. Reduktionsprodukte von (–)-Voaketon (**5**)



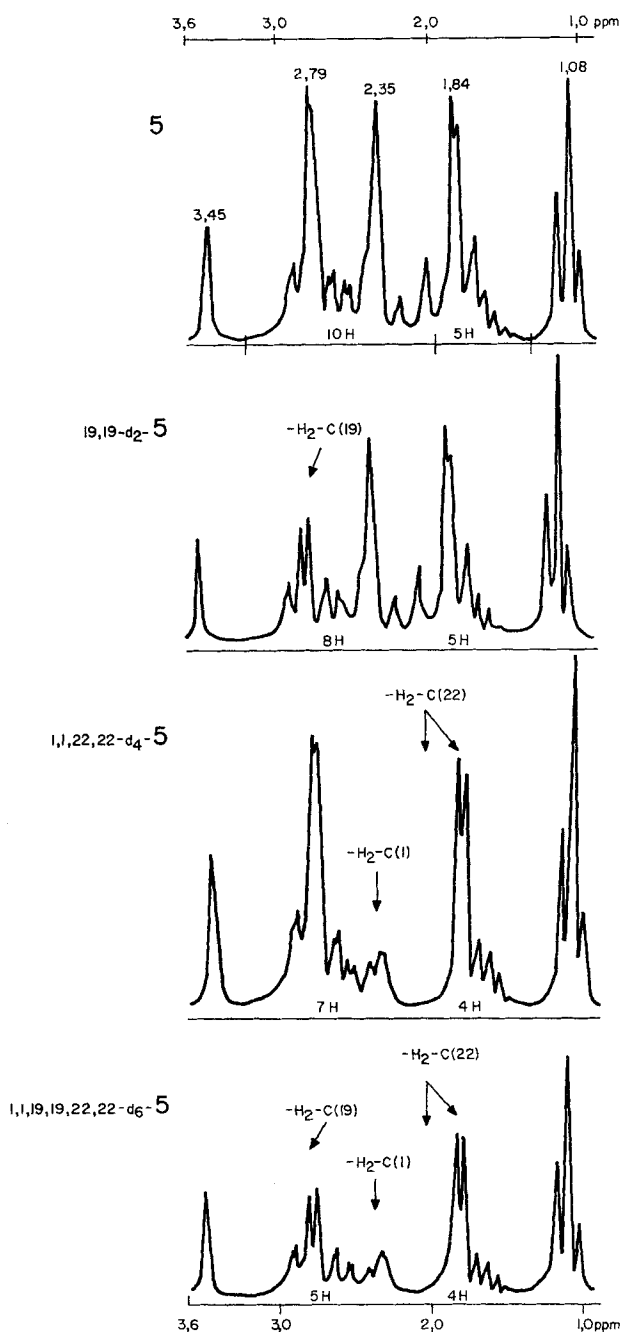


Fig. 1. NMR.-Spektren (100 MHz, CDCl₃) im Bereich von 3,6 bis 1,0 ppm von 5, d₂-5, d₄-5 und d₆-5

stand mit Pyridin/ CH_3OH und O_2 nach der üblichen Aufarbeitung ein Keton mit 2 bis 4 D-Atomen, das nach Behandlung mit wässriger Kalilauge reines Voaketon-19, 19- d_2 (**d₂-5**) lieferte. Erhitzen von **5** mit $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}/\text{Dioxan}$ gab Voaketon-1, 1, 22, 22- d_4 (**d₄-5**). Weitere Deuterierung von **d₂-5** mit demselben Reagens führte zu Voaketon-1, 1, 19, 19, 22, 22- d_6 (**d₆-5**). In den IR.-Spektren von **5** und **d₂-5** kommt eine Bande zwischen 1410 und 1415 cm^{-1} vor, die man der Gruppierung $-\text{CH}_2\text{CO}-$ zuordnen kann. Diese Bande fehlt in den IR.-Spektren von **d₄-5** und **d₆-5**. Die Bildung der zuletzt genannten deuterierten Voaketonderivate zeigt, dass in der Base die Ketongruppe durch zwei Methylengruppen flankiert ist. Damit ist auch die Ketonnatur der Carbonylgruppe sichergestellt.

Von grosser Bedeutung für die Strukturermittlung von **5** erwies sich der Vergleich der NMR.-Spektren von nicht deuterierten und deuterierten Voaketonpräparaten. Die Bereiche in den NMR.-Spektren von **5**, **d₂-5**, **d₄-5** und **d₆-5** von 8 bis 3,4 ppm sind identisch, und entsprechen, soweit sie sich auf die Protonen des Methoxyindol-Teiles beziehen, denjenigen in den Spektren von Voacangin (**1**) oder Voacanginol (**2**).

In Fig. 1 sind die von den aliphatischen Protonen stammenden Absorptionsbereiche von **5** und seinen deuterierten Abkömmlingen wiedergegeben.

Im Spektrum von **5** lässt sich zwischen 3,2 und 1,9 ppm ein Bereich (A) entsprechend 10 Protonen, und zwischen 1,9 und 1,2 ppm ein solcher (B) der 5 Protonen entspricht, erkennen.

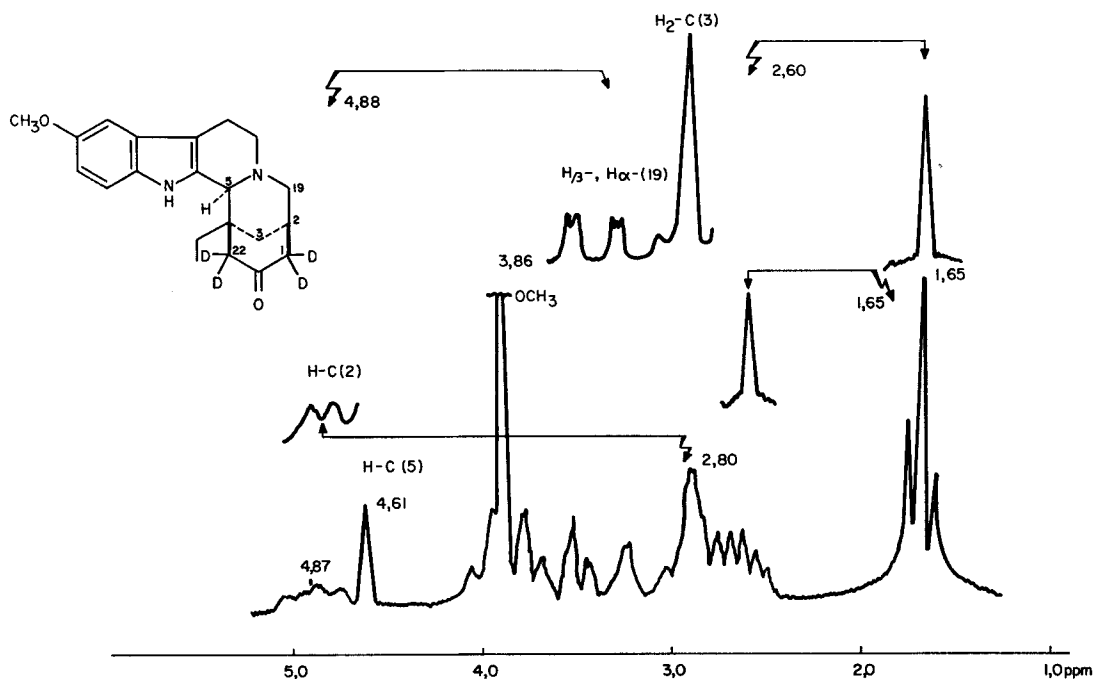


Fig. 2. Ausschnitt aus dem 100-MHz-NMR-Spektrum (CDCl_3) von Voaketon-1, 1, 22, 22- d_4 (**d₄-5**) bei Zusatz von 0,75 Mol-Äquiv. Eu(DPM)_3

Bei 1,08 ppm erscheint das t der drei Protonen an C(21). Im Bereich A des Spektrums von **d₄-5** fehlen 3 Protonen, und zwar 2H an C(1), welche im Spektrum von **5** bei 2,35 ppm absorbieren, und 1H an C(22), das im Spektrum von **5** zur Ausbildung eines d -artigen Signals ($J = 16$ Hz) bei 2,09 ppm Anlass gibt. Ebenfalls ist beim Übergang von **5** zu **d₄-5** die Intensität des Signals bei 1,84 ppm verringert worden. Das Spektrum von **d₂-5** unterscheidet sich vom Spektrum von **5** nur bei 2,8 ppm (Bereich A). Diese chemische Verschiebung gilt für die Protonen an C neben N, in unserem Fall für 2H-C(19). Das Spektrum von **d₆-5** zeigt die erwarteten Änderungen gegenüber dem Spektrum von **5**: der Bereich A entspricht nur noch fünf, der Bereich B nur vier Protonen.

Alle aliphatischen Protonen im NMR.-Spektrum von **d₄-5** liessen sich durch INDOR- und Entkopplungs-Experimente bzw. durch Zusatz von Eu(DPM)₃ zuordnen. Durch ein INDOR-Experiment liess sich zeigen, dass die Kopplungspartner von 3H-C(21) zwischen 1,85 und 1,40 ppm absorbieren; Einstrahlung in diesen Bereich verwandelte das t bei 1,1 in ein s . Der Hochfeldteil des NMR.-Spektrums von **d₄-5** unter Zusatz von Eu(DPM)₃ ist in Fig. 2 abgebildet.

Da das Eu-Reagens vornehmlich die Ketongruppe komplexieren wird, ist zu erwarten, dass der Ketongruppe naheliegende Protonen nach tieferem Feld verschoben werden. Bei 4,87 ppm erkennt man ein Ein-Proton- m (H-C(2)). Das andere Methinproton (H-C(5)) absorbiert als breites s bei 4,61 ppm. Einstrahlung in das Zwei-Protonen- m bei 2,80 ppm vereinfacht das m bei 4,87 ppm zu einem breiten d ($J = 10$ Hz). Auf der anderen Seite bewirkt die Einstrahlung in dieses m Umwandlung des Ein-Proton- $(d \times d)$ bei 3,45 ppm (H _{β} -C(19)) in ein breites d ($J = 10$ Hz), eine Veränderung des m bei 3,2 ppm und die Veränderung des Zwei-Protonen- m bei 2,8 ppm (2H-C(3)) in ein « $m + s$ »-artiges Signal. Diese Beobachtungen zeigen, dass in **d₄-5** das bei 4,8 ppm absorbierende Methinproton (H-C(2)) zwei Methylengruppen (H₂C(3) und H₂C(19)) benachbart ist. Einstrahlungsexperimente bei 1,65 und 2,66 ppm zeigen die Lage der Protonen der Äthyl-Seitenkette an.

Die in Fig. 1 und Fig. 2 wiedergegebene Information sowie ¹³C-NMR.-Spektren (25,2 MHz, CDCl₃, Tabelle) erlauben, basierend auf Literaturwerten für die chemischen ¹³C-Verschiebungen (bzgl. dieser Werte siehe die in [2] angegebene Literatur), eine Zuordnung aller C-Atome und der meisten H-Atome von Voaketon (**5**) (siehe Tabelle).

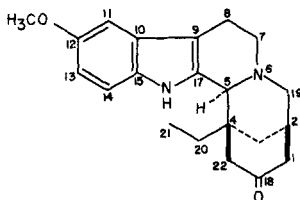
Die NMR.-Spektren der anderen Voaketonderivate stützen die in den *Schemata 1* bis 3 wiedergegebenen Formeln. Im NMR.-Spektrum des O-Acetyl-voaketonoxims (**7**) lassen sich mit Hilfe von INDOR-Experimenten 2 d mit $J = 16$ Hz bei 2,84 und 1,50 ppm lokalisieren, die von der isolierten Methylengruppe C(22) stammen müssen. Dieselben Methylenprotonen lassen sich auch im Spektrum des Lactams **9** (d₆-DMSO) identifizieren: Ein Proton absorbiert bei 3,58 ppm mit $J_{gem.} = 14$ Hz und $J_{vic.} = 7$ Hz. Das zweite Proton an C(22) absorbiert bei 2,95 ppm. Das Proton am Amidstickstoff absorbiert als t ($J = 7$ Hz) bei 7,12 ppm. Im NMR.-Spektrum (CDCl₃) des Lactams **10** absorbiert eines der Protonen an C(22) als d ($J = 14$ Hz) bei 3,16 ppm und das andere aufgrund von INDOR-Experimenten als d ($J = 14$ Hz) bei 1,76 ppm. Diese Beobachtungen zeigen, dass neben der Ketogruppe in **5** eine isolierte Methylengruppierung vorhanden ist. Die oben angeführten NMR.-Daten stehen mit der Formel **5** für Voaketon und seinen Derivaten im Einklang. Von besonderer Bedeutung für die Er-

kennung dieser Stoffe als 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Abkömmlinge erwiesen sich die Massenspektren.

1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Alkaloide vom Yohimban- oder Heteroyohimban-Typ zeigen bezüglich ihrer Massenspektren auffallende Ähnlichkeiten, vgl. [5]. Im Yohimbin (**16**) selbst werden Signale bei m/e 156, 169, 170, 184 und 209 (in manchen Derivaten auch bei 211) registriert. Das intensivste Signal ist der $[M - 1]^+ - \text{Pik.}$ In Verbindungen, die am aromatischen Kern eine Methoxylgruppe tragen, werden die entsprechenden Signale bei +30 amu gefunden. Daraus geht hervor, dass die zugehörigen Ionen im wesentlichen das Indol- oder Tetrahydro- β -carbolin-Chromophor enthalten. Damit in Übereinstimmung steht der Befund, dass Substituenten am Ring E des Yohimbins die erwähnte Fragmentierung der Molekel nicht ändern.

Tabelle. ^{13}C - und ^1H -NMR.-Spektren (CDCl_3) von Voaketon (**5**)

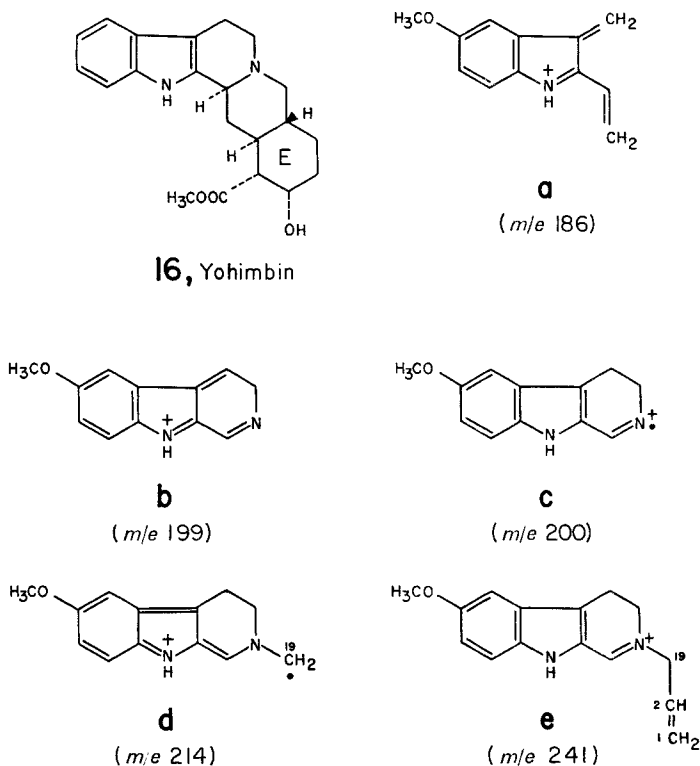
Zuordnung der C- bzw. H-Atome	^{13}C -NMR.-Spektrum		^1H -NMR.-Spektren	
	rauschentkoppelt δ (ppm) (TMS = 0)	Multiplizität (J in Hz) off-Resonanz 4,56 ppm (^1H -TMS)	δ (ppm)	Multiplizität (J in Hz)
1	47,4	t (18)	2,2–2,4	m
2	31,8	d (15)	2,25–2,95	m
3	36,4	t (22)	1,82	m
4	42,3	s	—	—
5	67,1	d (10)	3,45	s
7	52,7	t (8)	2,84 H_β 2,71 H_α	$d \times d$ (10) $d \times d$ (10)
8	21,1	t (10)	2,35–2,56	m
9	112,7	s	—	—
10	127,0	s	—	—
11	111,3	d (20)	6,89	d (2)
12	153,7	s	—	—
13	111,3	d (20)	6,75	$d \times d$ (8; 2)
14	100,2	d (20)	7,15	d (8)
15	132,3	s	—	—
17	131,3	s	—	—
18	206,0	s	—	—
19	61,4	t (15)	2,6–2,9	m
20	31,0	t (20)	1,60	m
21	8,1	q (23)	1,08	t (8)
22	46,2	t (15)	1,6–1,85 H_β 2,1 H_α	m d (16)
OCH_3	55,0	q (5)	3,82	s
NH	—	—	7,72	s



Im Massenspektrum von Voaketon (**5**) finden sich die oben aufgeführten Yohimbin-Signale inklusive des $[M - 1]^+ -$ Piks ebenfalls, aber um $+30$ amu verschoben. Daraus lässt sich ableiten, dass Voaketon einen 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Teil enthalten muss, an dem sich die zusätzliche Ketogruppe nicht befindet. Auch alle Derivate von **5** zeigen, vom Molekularbereich abgesehen, im wesentlichen die gleichen Spektren, vgl. exper. Teil. Die Fragment-Ionensignale für Voaketon gehen aus *Schema 4* hervor.

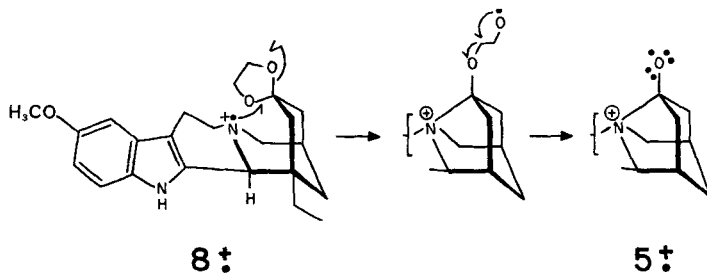
Im **d₂-5** sind die Voaketon-Signale m/e 214 (**d**) und 241 (**e**) nach m/e 216 bzw. 243 verschoben; m/e 199 (**b**) und 200 (**c**) erscheinen jedoch bei gleichen Massenzahlen. Aus dem Strukturvergleich der Ionen **b** und **c** mit **d** geht hervor, dass das zusätzliche Kohlenstoffatom C(19) die beiden Deuteronen tragen muss. Das Ion **e**, welches gegenüber den Ionen **b** und **c** drei zusätzliche C-Atome enthält, wird im Spektrum von **d₄-5** ebenfalls bei m/e 243 registriert; es enthält also ausser C(19) noch C(1) und C(2). Die Bildung dieses Ions wird durch die Ketogruppe gefördert. Dies geht besonders deutlich aus dem Vergleich der beiden Lactamspektren hervor: Im Lactam **10** mit einer NH-Gruppe an C(1) ist m/e 241 sehr klein; im isomeren **9** hingegen ist das C(1) direkt mit der Ketogruppe verbunden, wodurch diese Bindung leichter gespalten wird und damit das entsprechende Ion stärker hervortritt.

Schema 4. Fragment-Ionensignale von Voaketon (**5**)



Interessant ist das Massenspektrum des Äthylenacetals **8**. Die üblicherweise zu beobachtende α -Spaltung zu den Acetalsauerstoffatomen wird nicht registriert. Die einzige auffallende Reaktion ist der Verlust von 42 amu, wodurch das Molekular-Ion von Voaketon (**5**) gebildet wird. Alle übrigen Teile des Spektrums sind nahezu gleich demjenigen von **5**. Demzufolge müssen die 42 amu den Elementen des Äthylenacetals, also C_2H_4O , entsprechen. Die Ursache für das ungewöhnliche Verhalten dieses Äthylenacetals ist in der räumlich günstigen Nachbarschaft des Stickstoffatoms N(6) zu suchen. Durch Nachbargruppen-Wechselwirkung zwischen diesen beiden funktionellen Gruppen entsteht gemäss *Schema 5* das Molekular-Ion von **5** in der cyclischen

Schema 5. Massenspektrometrischer Verlust von C_2H_4O aus **8**⁺



Amidform [6]. Daraus lässt sich andererseits auch die relative Konfiguration von **5** in der angegebenen Anordnung folgern.

2. Relative Konfiguration. – Die Beobachtung, wonach die Ketogruppe im IR.-Spektrum von **5** für ein Cyclohexanon bei zu kleinen Wellenzahlen (1690 statt *ca.* 1715 cm^{-1}) absorbiert und die sehr geringe Basisität von Voaketon (**5**) weisen auf eine Wechselwirkung von N(6) mit der Ketogruppe im Sinne von $\delta-O-C(18)-N(6)^{\delta+}$ hin, wie sie bei 1-Methyl-1-aza-cyclooctan-5-on ($\nu(C=O) = 1683\text{ cm}^{-1}$) auftritt [7]. Eine solche Interaktion erfordert eine Sesselkonformation des Ringes E. Diese ist auch verantwortlich für die stereospezifische Reduktion der Ketogruppe mit $LiAlH_4$ unter Ausbildung des Alkohols **11** mit axialer, β -ständiger Hydroxylgruppe und für die charakteristische massenspektrometrische Fragmentierung des Acetals **8** (vgl. *Schema 5*). Die Hydroxylgruppe stellt mit N(6), wie aus dem Modell erkenntlich ist, eine intramolekulare Wasserstoffbrücke her. Damit wird es verständlich, weshalb in den NMR.-Spektren des Alkohols **11** und der deuterierten Verbindung **d₁-11** das OH-Proton bei tiefem Feld ($\delta = 8,13$ bzw. $8,15$ ppm) absorbiert. Im Spektrum der Acetylverbindung **12** fehlt dieses Signal; das bei tiefstem Feld beobachtete ($\delta = 7,74$ ppm) stammt vom indolischen NH.

Die *trans*-Chinolizidin-Verknüpfung der Ringe C und D folgt aus den starken *Bohlmann*-Banden in den IR.-Spektren von **5** und seinen Derivaten sowie aus der chemischen Verschiebung von H-C(5) ($3,4 \pm 0,2$ ppm) in den NMR.-Spektren ($CDCl_3$), charakteristisch für die chemische Verschiebung von H-C(3) in den Spektren ($CDCl_3$) der Indolalkaloide Yohimban, *allo*-Yohimban (**17**) und 3-*epi-allo*-Yohimban mit *trans*-Chinolizidin-Struktur und axial-ständigem H-C(3)³⁾ [8]. In

³⁾ C(3) in *allo*-Yohimban (**17**) und C(5) in Voaketon (**5**) entsprechen einander.

Pyridin- d_5 -Lösung absorbiert H-C(5) von **5** bei 3,45 ppm. Der Mittelwert der chemischen Verschiebung von H-C(3) in *trans*-Chinolizidinen mit Yohimban oder Yohimbonskelett (Pyridin) beträgt 3,3 ppm [8]. Damit stehen die relative Konfiguration aller drei chiralen Zentren und die Konformation von Voaketon (**5**) fest.

3. Absolute Konfiguration. – Die Konfiguration von (–)-Voaketon (**5**) und seinen Derivaten lässt sich mit Hilfe von chiroptischen Methoden, unabhängig von der Zuteilung der absoluten Konfiguration von (–)-Voacangin (**1**), ermitteln. In Fig. 3 sind die CD-Kurven für (–)-**5** und für (–)-Desoxovoaketon (**13**) wiedergegeben. Fig. 4 gibt die Projektion von (–)-**5** und (–)-**13** entlang der durch C(14) und C(15) definierten Achse wieder. Vergleicht man die Projektionen in Fig. 4 mit ähnlichen Projektionen der verschiedenen stereoisomeren Yohimbane [8], so erkennt man, dass die Skelettbeziehungen der Ringe C, D und E zum Indolchromophor in beiden Reihen ähnlich sind. Die Beziehungen bei (–)-**5** und (–)-**13** sind ähnlich wie bei Yohimbon und Yohimban, vor allem aber wie bei *allo*-Yohimbon (**18**) bzw. *allo*-Yohimban (**17**) (Fig. 4). Yohimban und *allo*-Yohimban sind ebenfalls *trans*-Chinolizidin-Abkömmlinge. Der Vergleich der CD. von (–)-**5** und (–)-**13** mit den CD.-Kurven von **17** und **18** (vgl. [8]) zeigt die grosse Ähnlichkeit der CD. beider Reihen an. Es sei

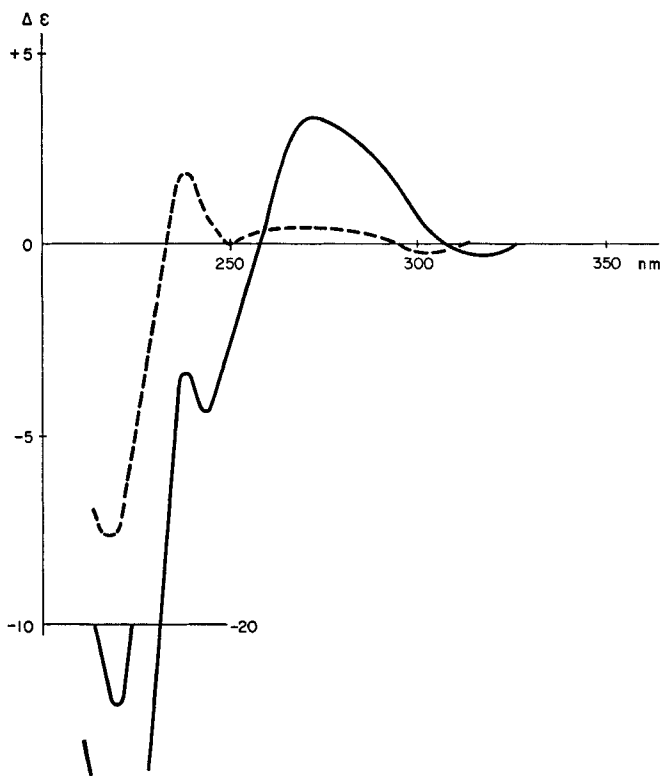


Fig. 3. CD.-Kurven (C_2H_5OH) für (–)-Voaketon (**5**) (durchgezogene Linie) und (–)-Desoxovoaketon (**13**) (gestrichelt)

erwähnt, dass die CD.-Kurven von *pseudo*-Yohimban und 3-*epi-allo*-Yohimban enantiomorphen Charakter zu den Kurven von **17** aufweisen [8]. Die in den Formeln wiedergegebene absolute Konfiguration von **5** und seinen Derivaten steht somit fest.

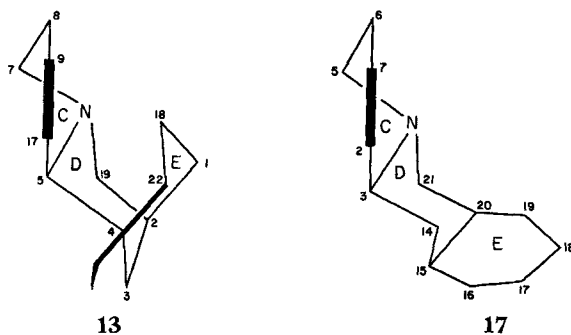


Fig. 4. Skelettbeziehung der Ringe C, D und E zum Indolchromophor für Desoxovoaketon (**13**) und allo-Yohimban (**17**)

In Fig. 5 ist der CD. des Ketochromophors von (–)-**5** wiedergegeben. Aus der Octanten-Projektion für das Ketochromophor (Fig. 6) ist zu erkennen, dass der Ring D symmetrisch zur α -Achse angeordnet ist und dass der aus den Ringen A, B und C be-

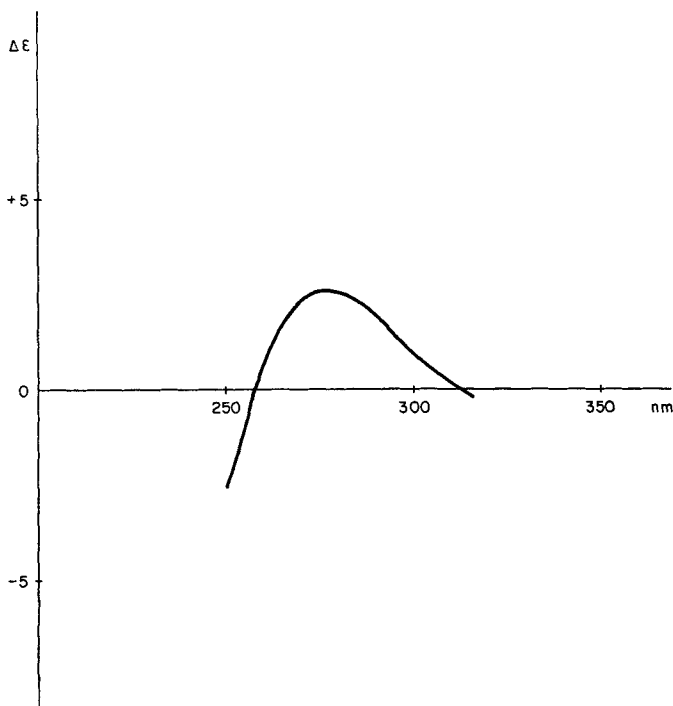


Fig. 5. CD.-Kurve (C_2H_5OH) des Ketochromophors von (–)-Voaketon (**5**), erhalten durch Differenzbildung der CD.-Kurven von (–)-Voaketon und (–)-Desoxovoaketon (**13**)

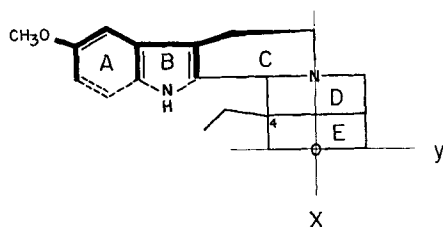
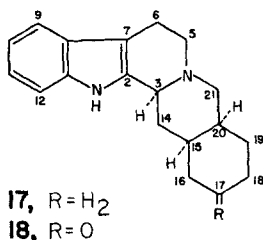


Fig. 6. Octanten-Projektion für den Ketochromophor von (–)-Voaketon (5)

stehende Molekelteil sich zum Teil im linken vorderen, zum Teil im linken rückwärtigen Octanten befindet; dieser Teil wird deshalb nur einen kleinen Beitrag zum CI liefern. Der erhaltene, relativ starke positive Cotton-Effekt ($\Delta\epsilon = +2,8$) ist somit durch den Beitrag der im Cyclohexanonring 3-ständigen, äquatorialen Äthylgruppe an C(4) zum CD. bedingt.



Sowohl (–)-Voaketon (5) wie (–)-**13** geben etwas komplexe ORD.-Kurven (s. exper. Teil). Beide Kurven weisen zwischen 300 und 250 nm einen stark positiven ($a = +305$ bzw. $+215$) Cotton-Effekt mit Feinstruktur auf. Für *allo*-Yohimbon (**18**) und *allo*-Yohimban (**17**) werden im selben Bereich ebenfalls positive Cotton-Effekte ($a = +115$ bzw. $+120$) beobachtet (CH₃OH) [6]. Auch Yohimbon und Yohimban geben positive Cotton-Effekte ($a = +95$ bzw. $+84$), während diejenigen von *pseudo*-Yohimbon und *pseudo*-Yohimban sowie 3-*epi*-*allo*-Yohimbon und 3-*epi*-*allo*-Yohimban negativ sind ($a = -82$ bis -220) [8]. Die ORD. von (–)-**5** und (–)-**13** stehen somit mit der diesen Verbindungen zugewiesenen Konfiguration im Einklang.

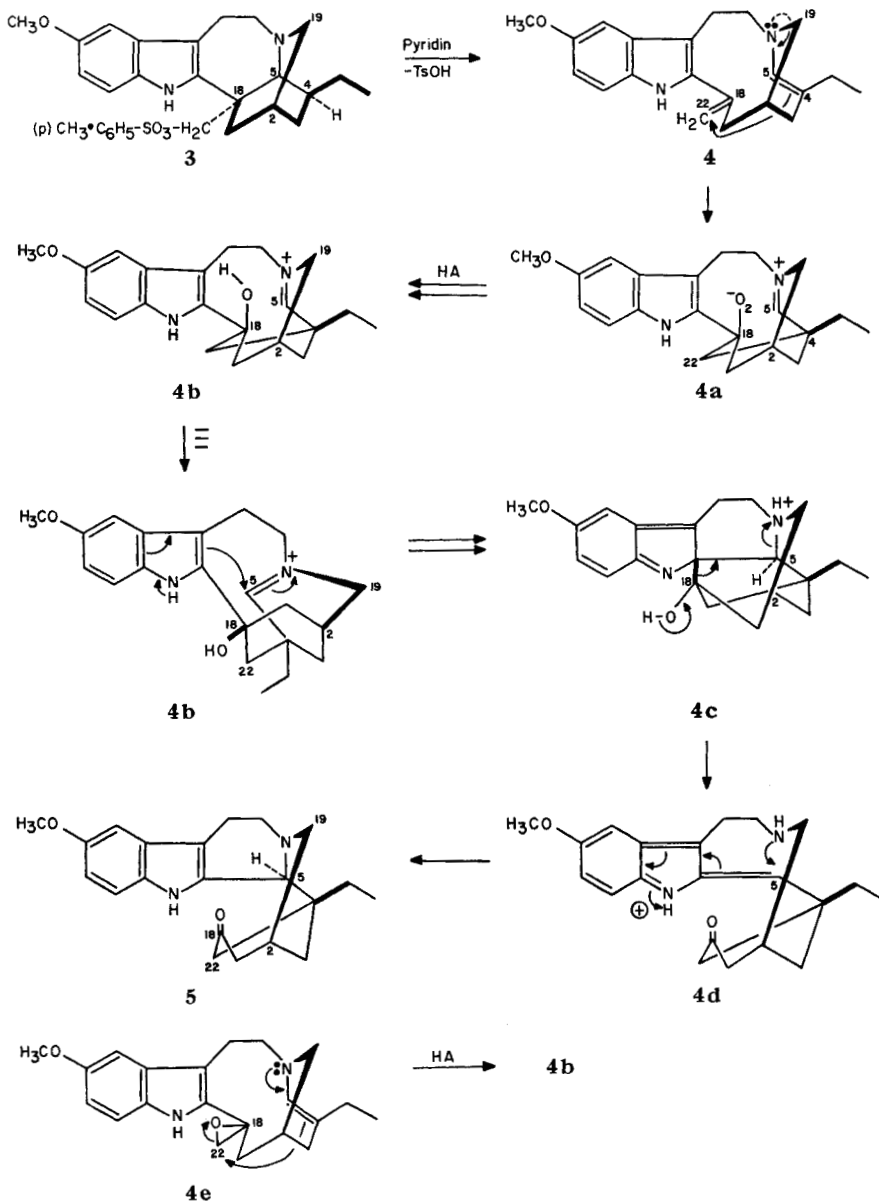
Bláha et al. haben unlängst gezeigt [9], dass die beiden aus dem Pflanzenreich isolierten und (–)-drehenden *Iboga*-Alkaloide (vgl. [10])⁴ Coronaridin und Voacangin (**1**) sehr ähnliche CD.-Kurven geben, die spiegelbildlichen Charakter zur CD.-Kurve von (+)-Catharanthin haben. Die absolute Konfiguration von (+)-Catharanthin steht durch seine chemische Korrelation mit dem durch Röntgen-Strahldiffraktion in seiner absoluten Konfiguration bestimmten Cleavamin fest. Kürzlich wurde auch das Ergebnis der Röntgen-Strahlanalyse von (+)-Coronaridin veröffentlicht [11]. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (–)-Voaketon im Sinne der Formel **5** durch den chiroptischen Vergleich mit in ihrer absoluten Konfiguration gesicherten Yohimbinderivaten zeigt, dass (–)-Voacangin die absolute Konfiguration **1** besitzt, in Übereinstimmung mit der von den tschechischen Autoren getroffenen stereochemi-

⁴) In der Arbeit [10] sind keine $[\alpha]_D$ -Werte vermerkt.

schen Zuordnung, unter der Voraussetzung, dass beim Übergang von **3** in (–)-**5** das chirale Zentrum C(2) nicht betroffen wird (siehe Abschnitt 4).

4. Bildungsmechanismus von Voaketon (5). – Ein möglicher Bildungsmechanismus für **5** aus der Tosylverbindung **3** ist in *Schema 6* wiedergegeben. Danach entsteht in der ersten Stufe durch Fragmentierung zunächst das Voanamin (**4**).

Schema 6. Möglicher Bildungsmechanismus von Voaketon (**5**) aus O-Tosyl-voacanginol (**3**)



Tatsächlich gibt dieses Amin beim Kochen unter Rückfluss in Pyridin/CH₃OH unter Luftzutritt in 39proz. Ausbeute Voaketone. Als nächste Stufe ist eine Addition von Sauerstoff an C(18) unter transannularer Beteiligung des Stickstoffatoms N(6) anzunehmen. Das Peroxid **4a** geht dann in den Alkohol **4b** über. Man kann erwarten, dass **4b** sich auch aus einem Epoxid der Struktur **4e** bilden könnte. In der Tat gab der Umsatz von **4** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in CH₂Cl₂ unter Luftsauerstoffausschluss das Keton **5** zu 76%. Da Voanamin bei der Behandlung von **3** mit Triäthylamin in 70- bis 80proz. Ausbeute entsteht [2], ist die zweistufige Umwandlung von **3** in **5** ergiebiger (Ausbeute 50 bis 60%).

Die weiteren Umwandlungen von **4b** via **4c** und **4d** sind Säure-Basen-katalysiert; sie scheinen auf Grund von Modellen vom stereoelektronischen Standpunkt aus vernünftig.

Die stereochemische Beziehung von **3** und **5** sowie die Lokalisierung der Deuterium-Atome in **d₂-5** bei seiner Bildung aus **d₄-3** steht mit dem vorgeschlagenen Mechanismus im Einklang. Dasselbe trifft für die Ausbildung des *trans*-Chinolizidin-Systems bei der Reaktionsfolge **4c** → **4d** → **5** zu. Unter den analogen Reaktionsbedingungen lässt sich auch aus O-Tosyl-conopharynginol, welches durch Tosylierung des Reduktionsproduktes von Conopharyngin (= 13-Methoxy-voacangin) erhalten wurde, das entsprechende Keton gewinnen. Die oxydative Umwandlung von O-Tosyl-voacanginol (**3**) in das 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-Derivat **5** stellt eine bemerkenswerte Skelettumwandlung in der Reihe der Indolalkaloide dar.

Unser Dank gilt Dr. K. Noack, Hoffmann-La Roche AG, Basel, für die ORD.-Messung. – Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [1]. – CD.-Angaben in *Ae*. Bezüglich ¹³C-NMR.-Spektren vgl. [2]. Massenspektren (MS.) auf CEC 21-110 B (Direkteinlass).

Abkürzungen: DMSO = Dimethylsulfoxid, Eu(DPM)₃ = Europium(III)-tris-(2,2,6,6-tetramethylheptan-3,5-dionat), MCS = Methylcellosolve, THF = Tetrahydrofuran, TMS = Tetramethylsilan.

1. Voacanginol (2). – Die Verbindung wurde nach [2] bereitet; bezüglich der physikalischen Daten vgl. [2]. [α]_D = +21,7° (*c* = 0,40; CHCl₃).

1.1. *Voacanginol-22,22-d₂ (d₂-2).* 1 g (–)-Voacangin (**1**) wurde mit LiAlD₄ reduziert. Man erhielt 730 mg **d₂-2**, Smp. 201° (CH₃OH). Das NMR.-Spektrum war identisch mit demjenigen von **2**; einzig die zwei *d* bei 3,77 und 3,67 für 2 H–C(22) fehlten. – MS.: 342 (*M*⁺, 100), 327 (17), 309 (8), 257 (13), 218 (25), 164 (20), 160 (25), 136 (82), 135 (50), 124 (29), 122 (38), 108 (15), 94 (22).

1.2. *Voacanginol-19,19,22,22-d₄ (d₄-2).* 2,5 g (–)-Voacangin-lactam **15** [1] [4] aus (–)-Voacangin wurden mit LiAlD₄ in THF wie üblich reduziert. Es entstanden 190 mg **d₄-2**; Smp. 197° (CH₃OH). – Das NMR.-Spektrum unterscheidet sich von demjenigen von Voacanginol (**2**) durch das Fehlen der zwei *d* bei 3,77 und 3,67 für 2 H–C(22), und der Bereich von 3,5 bis 2,5 entspricht nur 5 H-Atomen (in den Spektren von **2** und **d₂-2** integriert dieser Bereich für 7 Protonen). – MS.: 344 (*M*⁺, 100), 329 (20), 311 (10), 259 (14), 219 (14), 218 (35), 172 (22), 165 (25), 161 (20), 160 (16), 138 (100), 137 (68), 136 (60), 126 (43), 125 (18), 124 (27), 123 (35), 110 (14), 98 (17), 96 (13), 95 (11).

2. O-Tosyl-voacanginol (3). – **3** wurde, wie früher beschrieben, hergestellt [2]. Smp. 135–140° (Zers.).

2.1. *O*-Tosyl-voacanginol-22,22- d_2 (**d₂-3**). 700 mg **d₂-2** wurden mit 1,1 g Tosylchlorid in 10 ml Pyridin bei 0° umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Waschen mit eiskaltem CH₃OH erhielt man 800 mg Kristalle. Smp. ca. 132° (Zers.). – Das NMR.-Spektrum unterscheidet sich von demjenigen von **3** durch das Fehlen der zwei *d* bei 4,33 und 4,13 für 2 H–C(22).

2.2. *O*-Tosyl-voacanginol-19,19,22,22- d_4 (**d₄-3**). Die Verbindung wurde analog 2.1 aus **1,5 g d₄-2** hergestellt. Ausbeute 1,7 g **d₄-3**, Smp. ca. 138° (Zers.). – Im NMR.-Spektrum fehlen die zwei *d* für 2 H–C(22); der Bereich von 3,5 bis 2,0 ergibt bei der Integration 9 H im Vergleich zu 11 H in den Spektren **3** und **d₂-3**.

3. Voaketon (5). – 1 g *O*-Tosyl-voacanginol (**3**) wurde in einer Mischung aus 50 ml CH₃OH und 50 ml Pyridin unter Luftzutritt 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde i.V. abgedampft und der Rückstand an Silicagel mit Essigester oder an Alox (nach Brockmann) mit Benzol chromatographiert. Zunächst wurden 300 mg eines bräunlichen Öles eluiert, das zur Hauptsache Voaketon (**5**) enthielt. Mit CHCl₃/CH₃OH 4:1 wurden 300 mg Verbindung **X** eluiert, die nach dem Umkristallisieren aus CH₃OH/Essigester bei 250° schmolz. – Nochmalige Chromatographie der ersten Fraktion an Silicagel mit Essigester gab 270 mg Kristalle, die nach Umkristallisation bei 248° schmolzen. Voaketon (**5**) ist so schwach basisch, dass in 80proz. Methylcellosolve kein p*K*a*-Wert bestimmt werden konnte. – CR.: gelb – [α]_D = –210° ± 6° (*c* = 0,09; CH₃OH, aus ORD.). – ORD.: (*c* = 0,09; CH₃OH), 240 (–17457), 242 (–11255, G), 250 (–24170, T), 254 (–19806, G), 258 (–22233, T), 265 (–13942, Schulter), 279 (0), 293 (+8541, G), 298 (+6455, T), 303 (+9599, G). – CD.: (*c* = 0,16; C₂H₅OH), 220 (–22,18), 238 (–3,38), 244 (–4,44), 258 (0), 270 (+3,17). – UV.: $\lambda_{\max}$ 226 (4,70), 279 (4,19); $\lambda_{\min}$ 254 (3,87); Schulter 293 (4,09). – IR.: 3490 (NH), 2805, 2750 (Bohlmann-Banden), 1690 (Keton), 1625, 1593 (Indol), 1415 (CH₂CO); (KBr): 2805, 2755, 2730, 1688, 1630, 1583, 1412. – NMR.: s. Tabelle. – ¹³C-NMR.: s. Tabelle. – MS.: 338 (*M*⁺, 72), 337 (100), 323 (11), 309 (15), 241 (45), 214 (25), 200 (14), 199 (23), 186 (12), 173 (7), 156 (7), 130 (5), 115 (5), 107 (*F*⁺⁺, 8).

Die Verbindung **X** wurde noch nicht in ihrer Struktur aufgeklärt. UV.: $\lambda_{\max}$ 274 (3,81); $\lambda_{\min}$ 247 (3,43); Schulter 297 (3,68), 199 (3,58). – IR.: 1628, 1597 (5-Methoxyindol), 1122, 1033, 1012 (Tosylat-Ion). – IR. (KBr): 1627, 1600, 1135, 1050, 1015.

C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₅ S	Ber.	C 65,86	H 6,71	N 5,49	S 6,28%
(510,654)	Gef.	„ 65,32	„ 6,96	„ 5,51	„ 5,99%

Die Verbindung liess sich mit NaBH₄/Benzol oder mit LiAlH₄/THF in siedendem Zustand nicht reduzieren. Sie wird zur Zeit näher untersucht.

3.1. *Umsetzung von O*-Tosyl-voacanginol-22,22- d_2 (**d₂-3**) mit Pyridin/CH₃OH/O₂. 700 mg **d₂-3** wurden wie unter 3. angegeben in Pyridin/CH₃OH mit Luft behandelt. Nach Aufarbeitung erhielt man 190 mg des Ketons **5**, Smp. 240° (CH₃OH), welches praktisch dasselbe NMR.-Spektrum besitzt wie das Präparat aus dem Versuch 3. Das MS. zeigt, dass noch kleine Mengen von **d₁-** und **d₂-5** enthalten sind.

3.2. *Voaketon-19,19-d₂ (d₂-5)*. 1 g **d₄-3** wurde wie üblich in das Keton **5** umgewandelt. Ausbeute 250 mg, Smp. 240° (CH₃OH). 100 mg dieses Produktes wurden mit 20 ml 5proz. Kalilauge in CH₃OH/H₂O 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und Umkristallisation aus CH₃OH erhielt man 70 mg **d₂-5**, Smp. 242°. – IR.: 3490 (NH), 2805, 2770, 2738 (Bohlmann-Banden), 1690 (CO), 1628, 1595 (Indol), 1410 (CH₂CO). – NMR.: 7,70 (*s*, NH); 7,18 (*d*, *J* = 8 Hz, H–C(14)); 6,92 (*d*, *J* = 2 Hz, H–C(11)); 6,78 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H–C(13)); 3,84 (*s*, aromat. OCH₃); 3,50 (*s*, H–C(5)); 7 H-*m* von 3,0 bis 2,1 (2 H–C(7), 2 H–C(8), H–C(2), 2 H–C(1)); 6 H-*m* von 2,1 bis 1,30 (2 H–C(22), 2 H–C(3), 2 H–C(20)); 1,12 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). – MS.: 340 (*M*⁺, 77), 339 (100), 325 (9), 311 (15), 243 (43), 216 (24), 199 (23), 186 (10), 173 (10), 156 (6), 130 (4), 115 (6), 108 (*F*⁺⁺, 14).

3.3. *Voaketon-1,1,22,22-d₄ (d₄-5)*. 100 mg des Ketons **5** wurden mit 10 ml 0,02*N* NaOD in D₂O/Dioxan 1:1 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit Essigsäure (unter Kühlung) und Verdünnen mit H₂O wurde mit Äther ausgeschüttelt und der Extrakt gründlich mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und Abdampfen gab der Rückstand nach Kristallisation 75 mg **d₄-5**, Smp. 246°. – IR.: 3490 (NH), 2810, 2750 (Bohlmann-Banden), 1685 (CO), 1625, 1592 (Indol), keine Absorptionen bei 1400 bis 1420 für CH₂CO; (KBr): 2810, 2750, 1670, 1625, 1585, keine Absorptionen bei 1400 bis 1420. – NMR.: 7,77 (*s*, NH);

7,14 (*d*, *J* = 8 Hz, H-C(14)); 6,88 (*d*, *J* = 2 Hz, H-C(11)); 6,74 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H-C(13)); 3,80 (*s*, aromat. OCH₃); 3,43 (*s*, H-C(5)); 7 H-*m* von 3,0 bis 2,0, 4 H-*m* von 2,0 bis 1,3 (2 H-C(3); 2 H-C(20)); 1,05 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). Entkopplung: Einstrahlung bei 1,71 → 1,05 (*s*). – INDOR: Monitorlinie 1,13 → INDOR-Signale von 1,85 bis 1,40 mit Vorzeichen (–), (–), (+), (+) (CH₂CH₃ zwischen 1,85 und 1,40). – NMR.-Spektren in Gegenwart von Eu(DPM)₃: a) 0,25 Mol-Äquiv. Eu(DPM)₃-Zugabe: 7,71 (*s*, NH); 7,19 (*d*, *J* = 8 Hz, H-C(14)); 6,91 (*d*, *J* = 2 Hz, H-C(11)); 6,79 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H-C(13)); 3,83 (*s*, aromat. OCH₃); 3,60 (*s*, H-C(5)); 7 H-*m* von 3,2 bis 2,0, 4 H-*m* von 2,0 bis 1,5; 1,17 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃); b) 0,5 Mol-Äquiv. Eu(DPM)₃-Zugabe: 7,94 (*s*, NH); 7,29 (*d*, *J* = 8 Hz, H-C(14)); 6,94 (*d*, *J* = 2 Hz, H-C(11)); 6,85 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H-C(13)); 3,99 (*s*, H-C(5)); 3,83 (*s*, aromat. OCH₃); 3,83 (*m*, H-C(2)), 6 H-*m* von 3,5 bis 2,4, 4 H-*m* von 2,4 bis 1,8 mit 2 H-*m* bei 2,10 (*J* = 7 Hz, CH₂-CH₃); 1,35 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃); c) 0,75 Mol-Äquiv. Eu(DPM)₃-Zugabe: 8,32 (*s*, NH), 7,44 (*d*, *J* = 8 Hz, H-C(14)); 7,00 (*d*, *J* = 2 Hz, H-C(11)); 6,95 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H-C(13)); 4,87 (*m*, H-C(2)); 4,61 (*br. s.*, H-C(5)); 3,86 (*s*, aromat. OCH₃); 3,96 (*d*, *J* = 12 Hz) und 3,72 (*d*, *J* = 12 Hz) mit Feinaufspaltung für 2 H-C(7) oder 2 H-C(8); 3,45 (*d* × *d*, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 4 Hz, H-C(19)); 3,2 (*m*, 2 H); 2,8 (*m*, 2 H); 2,60 (*m*, 2 H-C(20)); 1,65 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). Entkopplungen: Einstrahlung bei 2,60 → 1,65 (*s*), bei 1,65 → 2,55 (*s*), bei 2,80 → 4,76 (*d* × *m*, *J* = 10 Hz, H-C(2)), bei 4,75 → 3,45 (*br. d.*, *J* = 10 Hz) + 2,2 (*m*, Veränderung) + 2,8 (*m* + *s* (2 H-C(3) und 2 H-C(19)). – MS.: 342 (*M*⁺, 65), 341 (100), 327 (11), 313 (17), 243 (50), 214 (27), 199 (37), 186 (15), 173 (8), 156 (11), 130 (6), 155 (6), 107 (*F*⁺⁺, 7).

3.4. Voaketon-1,1,19,19,22,22-d₆ (**d₆-5**). 50 mg Voaketon-19,19-d₂ (**d₂-4**) wurden wie unter 3.3. beschrieben deuteriert. Man erhielt 40 mg **d₆-5**, Smp. 248° (CH₃OH). – NMR.: 7,70 (*s*, NH); 7,16 (*d*, *J* = 8 Hz, H-C(14)); 6,89 (*d*, *J* = 2 Hz, H-C(11)); 6,75 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H-C(13)); 3,80 (*s*, aromat. OCH₃); 3,47 (*s*, H-C(5)); 5 H-*m* von 3,0 bis 2,0 (2 H-C(7) + 2 H-C(8) + H-C(2)); 1,82 (*d*-artiges Signal, 2 H-C(3)); 1,8 bis 1,55 (*m*, 2 H-C(20)); 1,09 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). – MS.⁶⁾: 345 (27), 344 (*M*⁺, 70), 343 (100), 342 (75), 341 (50), 329 (7), 328 (7), 315 (12), 314 (10), 245 (45), 244 (39), 217 (30), 216 (35), 201 (22), 200 (33), 199 (29), 186 (17), 173 (15), 108,5 (15), 108 (22).

4. Voaketonoxim (**6**). – 400 mg **5** wurden in 20 ml 10proz. methanolischer Kalilauge gelöst und mit 500 mg NH₂OH·HCl 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit H₂O und Extraktion mit CHCl₃ erhielt man 400 mg des festen aber bisher nicht kristallisierbaren Oxims **6**. CR.: gelb. – IR.: 3580, 3485 (OH, NH), 2795, 2750 (Bohlmann-Banden), 1625, 1590 (Indol), keine CO- und CH₂CO-Banden; (KBr): 2790, 2750, 1625, 1590, keine CO- und CH₂CO-Banden. – MS.: 353 (*M*⁺, 54), 352 (100), 336 (60), 323 (9), 241 (14), 239 (10), 215 (32), 214 (36), 200 (31), 199 (52), 186 (22), 173 (19), 158 (12), 156 (12), 155 (10), 122 (11), 107 (*F*⁺⁺, 10).

4.1. O-Acetyl-voaketonoxim (**7**). 50 mg Oxim **6** wurden wie üblich mit Essigsäureanhydrid/Pyridin acetyliert. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation aus CH₃OH resultierten 32 mg **7**, Smp. 178–180°. – CR.: gelb. – UV.: λ_{max} 225 (4,35), 280 (3,91); λ_{min} 252 (3,41); Schulter 293 (3,85). – IR.: 3485 (NH), 2800, 2755 (Bohlmann-Banden), 1740 (NOCOCH₃), 1624, 1590 (Indol). – NMR.: 7,62 (*s*, NH); 7,20 (*d*, *J* = 8 Hz, H-C(14)); 6,90 (*d*, *J* = 2 Hz, H-C(11)); 6,78 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H-C(13)); 3,82 (*s*, aromat. OCH₃); 3,44 (*s*, H-C(5)); 10 H-*m* von 3,1 bis 2,0, 8 H-*m* von 2,0 bis 1,3 mit 1,71 (*s*, COCH₃) und 1,50 (*d*, *J* = 16 Hz, H-C(22)); 1,11 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). Entkopplung: Einstrahlung bei 1,76 → 1,11 (*s*). – INDOR: Monitorlinie 1,60 → 2,92 (–) und 2,76 (+) (H-C(22) bei 2,84), Monitorlinie 1,44 → 2,92 (+) und 2,76 (–) (H-C(22) bei 2,84). – MS.: 395 (*M*⁺, 30), 394 (60), 380 (6), 352 (10), 357 (50), 336 (100), 266 (11), 241 (19), 239 (22), 215 (49), 214 (48), 200 (52), 199 (97), 186 (35), 173 (37), 122 (49).

5. Voaketon-äthylenacetal (**8**). – Durch Kochen von 50 mg **5** in abs. Benzol mit 10 mg Äthylenglykol und 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure unter Verwendung eines Wasserabscheiders wurde **8** erhalten. Die Verbindung wurde durch Waschen der Benzollösung mit NaHCO₃-Lösung, gefolgt von Umkristallisation aus CH₃OH, erhalten. Ausbeute: 40 mg, Smp. 174°. – CR.: gelb. – UV.: λ_{max} 225 (4,38), 279 (3,91); λ_{min} 249 (3,39); Schulter 290 (3,85). – IR.: 3495 (NH), 2800, 2750 (Bohlmann-Banden), 1625, 1593 (Indol), keine CO- und CH₂CO-Banden. – NMR.: 7,72 (*s*, NH); 7,21 (*d*, *J* = 8 Hz, H-C(14)); 6,95 (*d*, *J* = 2 Hz, H-C(11)); 6,80 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz,

⁶⁾ Es sind nur die Hauptsignale der einzelnen Pikgruppen angegeben.

H–C(13)); 3,87 (*s*, aromat. OCH₃); 3,87 (*m*, 4 H für (CH₂–O)₂–); 3,23 (*s*, H–C(5)); 6 H-*m* von 3,1 bis 2,3, 7 H-*m* von 2,3 bis 1,5; 1,28 (*s*, 2H); 1,12 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). – MS.: 382 (*M*⁺, 19), 381 (25), 367 (4), 338 (83), 337 (100), 323 (11), 309 (19), 241 (83), 215 (40), 214 (48), 200 (32), 199 (60), 186 (32), 173 (17), 158 (14), 156 (17), 130 (10), 107 (*F*⁺⁺, 13).

6. Schmidt-Umlagerung am Voaketon. – Eine Lösung von 50 mg **5** in 10 ml CHCl₃ wurde unter Eiskühlung mit 10 mg NaN₃ versetzt. Unter Rühren wurde nun 1 ml konz. H₂SO₄ langsam zugegeben. Nach 4stdg. Rühren unter Eiskühlung war die Reaktion beendet. Nach dem Verdünnen mit Eiswasser und Alkalisieren mit Na₂CO₃ wurde mit CHCl₃ ausgeschüttelt und der CHCl₃-Auszug nach dem Eindampfen (50 mg) an Alox mit CHCl₃ chromatographiert. Man erhielt 45 mg eines Gemisches aus den Lactamen **9** und **10** mit IR.-Banden bei 3485, 3410 (NH), 1655 sCONH), 1615, 1590 (5-Methoxyindol). Durch fraktionierte Umkristallisation aus CH₃OH liessen sich die beiden Isomeren trennen; Lactam **9** ist das schwerer lösliche.

Lactam 9: Smp. 180° (CH₃OH). – CR.: gelb. – UV. wie **5**. – NMR.: 7,64 (*s*, Indol-NH); 7,19 (*d*, *J* = 8 Hz, H–C(14)); 6,92 (*d*, *J* = 2 Hz, H–C(11)); 6,79 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H–C(13)); 5,36 (*m*, NHCO); 3,83 (*s*, aromat. OCH₃); 3,71 (*d* × *d*, *J*₁ = 14 Hz, *J*₂ = 7 Hz, H–C(22)); 3,52 (*s*, H–C(5)); 14 H von 3,40 bis 1,30; 1,12 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). – NMR. (d₆-DMSO): 9,84 (*s*, Indol-NH); 7,29 (*d*, *J* = 8 Hz, H–C(14)); 7,12 (*t*, *J* = 7 Hz, NHCO); 6,84 (*d*, *J* = 2 Hz, H–C(11)); 6,69 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H–C(13)); 3,72 (*s*, aromat. OCH₃); 3,58 (*d* × *d*, *J*₁ = 14 Hz, *J*₂ = 7 Hz, H–C(22)); 3,48 (*s*, H–C(5)); 14 H von 3,2 bis 1,2; 1,00 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). Einstrahlung bei 7,12 → 3,58 (*d*, *J* = 14 Hz) und Änderung bei 2,95 (2 H–C(22)), 3,58 und 2,95. – MS.: 353 (*M*⁺, 79), 352 (73), 338 (16), 309 (57), 241 (83), 214 (44), 200 (100), 199 (95), 186 (19), 156 (13), 115 (13).

Lactam 10: Smp. 150° (CH₃OH). – CR.: gelb. – NMR.: 7,73 (*s*, Indol-NH); 7,18 (*d*, *J* = 8 Hz, H–C(14)); 6,91 (*d*, *J* = 2 Hz, H–C(11)); 6,88 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H–C(13)); 5,85 (*m*, NHCO); 3,82 (aromat. OCH₃); 3,66 (*m*, H–C(1)); 3,41 (*s*, H–C(5)); 14 H von 3,35 bis 1,3 mit *d* (*J* = 14 Hz) bei 3,16 (H–C(22)); 1,14 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). – INDOR: Monitorlinie 3,12 → 1,83 (+) und 1,69 (+) (2 H–C(22) bei 3,16 und 1,76). – MS.: 353 (*M*⁺, 57), 352 (62), 338 (10), 324 (8), 295 (7), 241 (10), 239 (9), 214 (43), 200 (85), 199 (100), 186 (23), 173 (20), 156 (25), 142 (12), 130 (16), 115 (17), 110 (16).

7. Reduktionsprodukte von Voaketon (5). – 7.1. **Alkohol 11.** Zu einer Lösung von 100 mg **5** in 50 ml abs. Benzol gab man einen Überschuss von Diisobutylaluminiumhydrid. Nach 4stdg. Rühren bei 20° wurde mit Hilfe von *Seignette*-Salz-Lösung aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus CH₃OH resultierten 72 mg des Alkohols **11**, Smp. 258–260°. Dasselbe Produkt wurde auch durch Reduktion von **5** mit LiAlH₄ in Äther erhalten. CR.: gelb. – *p*K_{MCS}^{*} = 7,32. – CD.: 215 (–6,72), 235 (+0,505), 273 (+0,85), 307 (–0,255). – UV.: λ_{max} 224 (4,39), 279 (3,93); λ_{min} 249 (3,43); Schulter 296 (3,82). – IR.: 3492 (NH), 2805, 2760 (*Bohlmann*-Banden), 1625, 1593 (Indol). – NMR.: 8,13 (*d*, *J* = 11 Hz, HO–C(18)); 7,81 (*s*, NH); 7,12 (*d*, *J* = 8 Hz, H–C(14)); 6,84 (*d*, *J* = 2 Hz, H–C(11)); 6,71 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H–C(13)); 3,78 (*s*, ArOCH₃); 3,72 (*m*, H–C(18)); 3,4 (*s*, H–C(5)); 6 H von 3,20 bis 2,30; 9 H von 2,30 bis 1,16; 1,04 (*t*, *J* = 8 Hz, CH₂CH₃). – MS.: 340 (*M*⁺, 65), 339 (100), 325 (22), 241 (23), 215 (57), 201 (26), 200 (32), 199 (33), 186 (18), 173 (12), 158 (9), 143 (5), 130 (5), 115 (5), 107 (*F*⁺⁺, 7).

Die *Acetylverbindung 12* wurde in üblicher Weise aus **11** mit Essigsäureanhydrid/Pyridin erhalten. Das Rohprodukt war nicht kristallin; es wurde schichtchromatographiert (Alox; Essigester). – NMR.: 7,74 (*s*, NH); 7,20 (*d*, *J* = 8 Hz, H–C(14)); 6,95 (*d*, *J* = 2 Hz, H–C(11)); 6,79 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H–C(13)); 4,89 (*m*, H–C(18)), 3,85 (*s*, ArOCH₃); 3,17 (*s*, H–C(5)); 1,94 (*s*, COCH₃); 0,90 (*t*, *J* = 6 Hz, CH₂CH₃). – MS.: 382 (*M*⁺, 79), 381 (100), 367 (15), 339 (9), 323 (9), 321 (9), 241 (16), 215 (73), 201 (21), 200 (24), 199 (28), 187 (17), 186 (20), 173 (13).

7.2. **18-d₁-Alkohol 11 (18-d₁-11).** 30 mg **5** wurden mit 10 mg LiAlD₄ in 10 ml siedendem Äther reduziert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 23 mg 18-d₁-11, Smp. 232° (CH₃OH). – NMR.: 8,15 (*s*, HO–C(18)); 7,86 (*s*, NH); 7,16 (*d*, *J* = 8 Hz, H–C(14)); 6,87 (*d*, *J* = 2 Hz, H–C(11)); 6,76 (*d* × *d*, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, H–C(13)); 3,81 (*s*, aromat. OCH₃); 3,37 (*s*, H–C(5)); 6 H von 3,30 bis 2,30; 9 H von 2,30 bis 1,20; 1,07 (*t*, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃). – MS.: 341 (*M*⁺, 90), 340 (100), 326 (20), 241 (22), 215 (67), 201 (41), 200 (47), 199 (46), 186 (25), 173 (17), 158 (13), 143 (8), 130 (9).

7.3. Desoxovoaketon (13). 50 mg **5** wurden mit einer Mischung von 1 ml Hydrazinhydrat, 5 ml Diäthylenglykol und 1,5 g KOH 7 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei langsam H₂O aus der Mischung abdestilliert wurde. Nach Zugabe von H₂O saugte man das Produkt ab und kristallisierte aus CH₃OH um. Smp. 178° (30 mg). – CR.: gelb. – $pK_{MCS}^* = 6,62$. – $[\alpha]_D = -158^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,08$; aus ORD.). – ORD. ($c = 0,08$; CH₃OH): 233 (–4707), 235 (0), 238 (+17589, G), 245 (0), 267 (–12577, T), 279 (0), 287 (+8893, G), 310 (–3272, T), 326 (–1963, G), 328 (–2044, T), 353 (–168, G), 362 (–628, T), 365 (–473, G). – CD. ($c = 0,4$; C₂H₅OH): 218 (–7,78), 237 (+1,82), 275 (+0,324), 308 (–0,3). – UV.: λ_{max} 227 (4,44), 282 (3,98); λ_{min} 252 (3,51); Schulter 294 (3,93). – IR.: 3495 (NH), 2795, 2750 (Bohlmann-Banden), 1625, 1593 (Indol); (KBr): 3435, 2800, 2750, 1625, 1590. – NMR.: 7,77 (s, NH); 7,18 (*d*, $J = 8$ Hz, H–C(14)); 6,91 (*d*, $J = 2$ Hz, H–C(11)); 6,75 (*d* × *d*, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, H–C(13)); 3,82 (s, aromat. OCH₃); 3,36 (s, H–C(5)); 8 H von 3,20 bis 2,10; 9 H von 2,10 bis 1,20; 1,05 (*t*, $J = 7$ Hz, CH₂CH₃). – MS.: 324 (M^+ , 62), 323 (100), 309 (17), 281 (5), 241 (6), 215 (53), 201 (27), 200 (34), 199 (46), 186 (25), 173 (16), 158 (12), 156 (12), 143 (7), 130 (8).

7.4. 6,19-Dehydro-desoxovoaketon-perchlorat (14). 140 mg **13** wurden mit 700 mg Maleinsäure und 150 mg Pd-Schwarz in 15 ml H₂O 16 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die heisse Lösung wurde filtriert, der Rückstand mehrmals mit heissem H₂O sorgfältig gewaschen (10 ml) und das gelblich gefärbte wässrige Filtrat mit überschüssiger 70proz. HClO₄ versetzt. Das Perchlorat **14** wurde abgesaugt, mit kaltem H₂O gewaschen und aus CH₃OH umkristallisiert: 150 mg schwach gelb gefärbte Kristalle, Smp. 215° (Zers.). – UV.: λ_{max} 224 (4,33), 274 (3,94); λ_{min} 248 (3,51); Schulter 295 (3,81). 50 mg **14** wurden mit überschüssigem NaBH₄ in kochendem CH₃OH reduziert. Nach Aufarbeitung erhielt man 15 mg Desoxovoaketon (**13**), das durch Mischprobe, den CD., MS. und den Rf-Wert identifiziert wurde.

Mit NaBD₄ für die Reduktion von **14** resultierte 19-**d**₁-**13**, Smp. 172° (CH₃OH). – IR.: 3495 (NH), 2790, 2750 (Bohlmann-Banden; im Spektrum von 19-**d**₁-**13** haben die beiden Banden eine ähnliche Intensität, während im Spektrum von 19-**d**₁-**13** die Bande bei 2750 eine wesentlich geringere Intensität zeigt als die 2790-Bande), 1625, 1592 (Indol). – NMR.: 7,81 (NH); 7,21 (*d*, $J = 8$ Hz, H–C(14)); 6,95 (*d*, $J = 2$ Hz, H–C(11)); 6,79 (*d* × *d*, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, H–C(13)); 3,85 (s, aromat. OCH₃); 3,41 (s, H–C(5)); 7 H von 3,20 bis 2,10; 9 H von 2,10 bis 1,20; 1,09 (*t*, $J = 7$ Hz, CH₂CH₃). – MS.: 325 (M^+ , 67), 324 (100), 310 (13), 242 (4), 216 (44), 201 (17), 200 (22), 199 (23), 186 (10), 173 (9), 158 (6).

8. Umwandlung von Voenammin (4) in Voaketon (5). – 50 mg **4** in 2 ml CH₃OH und 2 ml Pyridin wurden 48 Std. unter Rückfluss mit Luftzutritt erhitzt. Nach Chromatographie des Rohproduktes (Alox; Essigester) resultierten 20 mg (39%) reines Voaketon (**5**), Smp. 245° (CH₃OH). Die Identifizierung erfolgte mit Mischprobe und dem IR.-Spektrum.

In einem Kontrollexperiment wurden 100 mg O-Tosyl-voacanginol (**3**) in einem i.HV. abgeschmolzenen Bombenrohr in einem Gemisch von 2 ml CH₃OH und 2 ml Pyridin 14 Std. auf 140° erhitzt. Es entstand ein komplex zusammengesetztes Gemisch von Produkten, welches aber kein Voaketon (**5**) enthielt.

In einem weiteren Versuch wurden 15 mg **4** in 3 ml entgastem CH₂Cl₂ gelöst und nach Zusatz von 9 mg *m*-Chlorperbenzoesäure i. HV. 12 Std. stehen gelassen. Nach Aufarbeitung erhielt man 12 mg (76%) **5**, Smp. 245° (CH₃OH).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. C. Agwada, Y. Morita, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 58, 1001 (1975).
- [2] Y. Morita, S. Savaşkan, K. A. Jaeggi, M. Hesse, U. Renner & H. Schmid, *Helv.* 58, 211 (1975).
- [3] a) E. Wenkert & D. K. Roychaudhuri, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 6417 (1956); b) F. Bohlmann, *Angew. Chem.* 69, 641 (1957); c) W. E. Rosen, *Tetrahedron Letters* 1961, 481.
- [4] G. B. Guise, E. Ritchie & W. C. Taylor, *Austral. J. Chemistry* 18, 1279 (1965).
- [5] M. Hesse, «Fortschritte der Massenspektrometrie», Vol. 1 «Indolalkaloide», Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- [6] H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chem.* 86, 256 (1974).
- [7] N. J. Leonard, R. C. Fox, M. Ōki & S. Chiavarelli, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 630 (1954).
- [8] L. Bartlett, N. J. Dastor, J. Hrbek jr., W. Klyne, H. Schmid & G. Snatzke, *Helv.* 54, 1238 (1971).

- [9] K. Bláha, Z. Koblicová & J. Trojánek, *Tetrahedron Letters* 1972, 2763; *Collect. czechoslov. chem. Commun.* 39, 2258 (1974).
- [10] M. Hesse, «Indolalkaloide in Tabellen», 1964 und Ergänzungswerk 1968, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York. Die dort für (–)-Coronaridin angegebene absolute Konfiguration ist die des (+)-drehenden Alkaloids, vgl. [9].
- [11] J. P. Kutney, K. Fuji, A. M. Treasurywala, J. Fayos, J. Clardy, A. I. Scott & C. C. Wei, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 5407 (1973).

57. Reactions with the Arylhydrazones of α -Cyanoketones: The Structure of 2-Arylhydrazono-3-ketimino-nitriles

by Mohamed Hilmy Elnagdi, Mohamed Mohamed Mohamed Sallam,
Hussein Mahmoud Fahmy, Saad Abdel-Motteleb Ibrahim
and Mohamed Ajmal Mohamed Elias

Chemistry Department, Faculty of Science, Cairo University, Giza, A.R. Egypt

(22. VII. 75)

Summary. Analysis of the IR., UV., and polarographic data of a variety of 2-arylhydrazono-3-ketimino-nitriles indicated that these derivatives exist mainly in the intramolecularly chelated hydrazone structure **1**.

Compounds **1** reacted with hydrazine hydrate to yield the corresponding 5-amino-4-arylazo-pyrazoles (**3**).

Compound **3a** reacted with acetylacetone, ethyl acetoacetate, and diethyl malonate to yield the pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives **4**, **5**, and **7** respectively. Compound **3a** also reacted with benzoylisothiocyanate to yield the pyrazolyl thiourea derivative **8**.

The structure and chemical behaviour of the 2-arylhydrazone derivatives of 1,2,3-triones and of 2,3-diketoesters have received much attention [1] [2]. In our previous work the structure and chemical behaviour of 2-arylhydrazono-3-ketomitriles have been established [3–5]. In continuation to this work it seemed worthwhile to investigate the structure and chemical behaviour of 2-arylhydrazono-3-ketimino-nitriles. These compounds may have any of the possible tautomeric structures A–D. In the present investigation a variety of 2-arylhydrazono-3-ketimino-nitriles (**1a–1g**) were prepared following previously reported procedures [3] [6], and the structure of these products was established *via* analysis of their IR., UV., and polarographic data. Also the behaviour of compounds **1** towards the action of hydrazine was investigated. The IR. spectra of compounds **1a–1g** revealed the presence of a conjugated cyano band at 2195 cm⁻¹. This highly shifted cyano absorption excludes the contribution of azo structures C and D for these compounds as it would require the presence of other cyano absorption at higher frequency. The spectra of compounds **1a–1g** also revealed absorption at 1630 cm⁻¹, 3280 cm⁻¹, and 3410 cm⁻¹. These absorptions, however, can be interpreted either for NH₂ (vibrational and deformational modes) or for C=NH, azomethine NH, and hydrazone NH. Thus they cannot be used for the discrimination between structures A and B. For the aim of establishing the structure of compounds **1** their electronic absorption spectra were measured. The UV. spectra of monoarylhydrazones differ from those of monoarylazo