

Die $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren wurden mit einem Varian-VXR300-Spektrometer bei 121.42 MHz aufgenommen; die chemischen Verschiebungen sind relativ zu der von $(\text{NPCl}_2)_3$ ($\delta=19.91$) angegeben.

Eingegangen am 27. Dezember 1991,
veränderte Fassung am 18. Februar 1992 [Z 5090]

- [1] Siehe beispielsweise J. Martens, *Top. Curr. Chem.* **1984**, 125, 165; D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber, *Mod. Synth. Methods* **1986**, 4, 125–129.
- [2] V. Schurig, *Kontakte Darmstadt* **1986** (1) 3; R. H. Buck, K. J. Krummen, *J. Chromatogr.* **1987**, 387, 256; V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 939; Y. Okamoto, K. Hatada, *J. Chromatogr.* **1986**, 363, 173; *ibid.* **1987**, 387, 95; W. A. König, I. Benecke, H. Bretting, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 688; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 693.
- [3] C. R. Johnson, R. C. Elliott, T. D. Penning, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5019; J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 254.
- [4] B. L. Feringa, B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5484; A. Dobashi, N. Saito, Y. Motoyama, H. Hara, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 307.
- [5] W. H. Kruizinga, J. Bolster, R. M. Kellogg, J. Kamphuis, W. H. J. Boesten, E. M. Meijer, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1826.
- [6] B. L. Feringa, A. Smaardijk, H. Wijnberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4798; A. Zwierzak, *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 2501.
- [7] J. N. Ji, C.-B. Xue, Q.-W. Chen, Y.-F. Zhao, *Bioorg. Chem.* **1989**, 17, 434; G.-J. Ji, C.-B. Xue, J.-N. Zeng, L.-P. Li, W.-G. Chai, Y.-F. Zhao, *Synthesis* **1988**, 444.
- [8] Die für die Versuche 1, 2 und 15 verwendeten Substanzen wurden von Janssen Chimica bezogen.

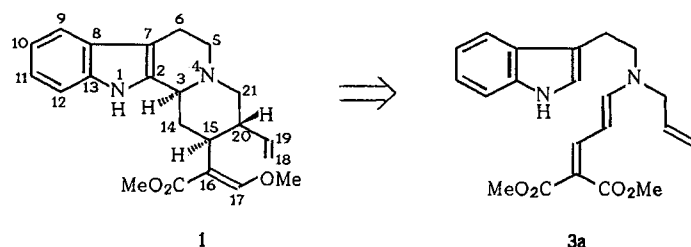
Ein kurzer und diastereoselektiver Zugang zu Indolalkaloiden des Corynanthe-Typs durch intramolekulare En-Reaktionen**

Von Lutz F. Tietze* und Jürgen Wichmann

Professor Ekkehard Winterfeldt
zum 60. Geburtstag gewidmet

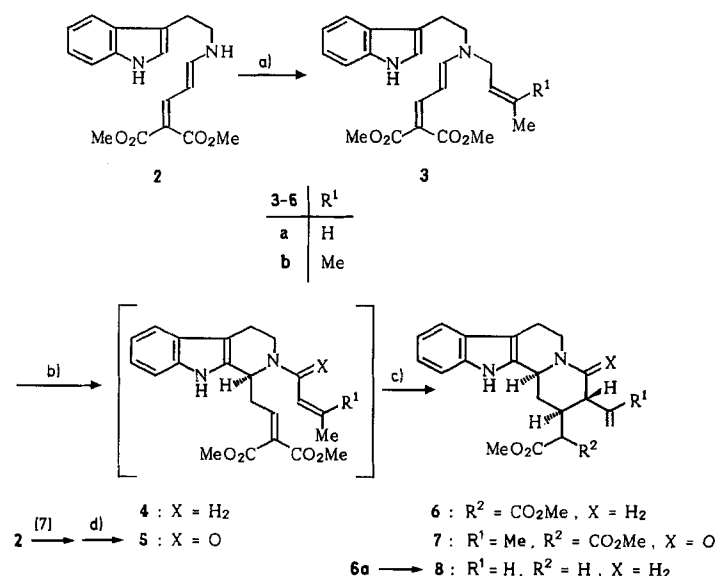
Pericyclische Reaktionen werden in vielfältiger Weise für die Synthese von Naturstoffen eingesetzt; dies gilt insbesondere für die Diels-Alder-Reaktion^[1], während die En-Reaktion^[2] aufgrund ihrer höheren Aktivierungsenergie viel seltener verwendet wurde. Seit gezeigt werden konnte, daß bei Einsatz von Enophilen mit Elektronenacceptor-Gruppen^[3] und von Lewis-Säuren^[4] sehr milde Reaktionsbedingungen möglich sind, hat die En-Reaktion als Synthesemethode an Bedeutung gewonnen. Es ist daher erstaunlich, daß sie bisher zur Synthese von Indolalkaloiden, die schon lange ein besonders attraktives Betätigungsfeld der präparativen Organischen Chemie gewesen sind, nicht eingesetzt worden ist^[5]. So sollte sich die *trans*-selektive Bildung von Sechsringsystemen durch intramolekulare En-Reaktionen unter Verwendung von Enophilen mit zwei Elektronenacceptor-Gruppen am Terminus^[3] sehr gut für die Synthese von Indolalkaloiden des Corynanthe-Typs entsprechend der für Corynanthein **1** in Schema 1 formulierten Retrosynthese eignen. Wir beschreiben nun eine derartige kurze und hochdiastereoselektive Synthese des *trans*-Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Gerüsts von Corynanthein **1** durch die sequentiellen intramolekularen Pictet-Spengler-En-Reaktionen^[6] von **3a** und **3b**.

Beide Verbindungen **3** wurden aus **2**^[7] durch Alkylierung mit 1-Brom-2-buten bzw. 1-Brom-3-methyl-2-buten erhalten



Schema 1. Retrosynthese von Corynanthein **1**.

(Schema 2). Die sequentielle Doppelcyclisierung zu den *trans*-Indolo[2,3-*a*]chinolizidinen **6** gelang ohne Isolierung der Zwischenstufen **4** durch Umsetzung von **3** mit Trifluoressigsäure (TFA) und nachfolgend mit Zinntetrachlorid^[8].



Schema 2. a) $\text{BrCH}_2\text{—CH=CR}^1\text{—Me}$, $\text{LiN}(\text{Pr})_2$, THF, $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 12 h; 60% (**3a**), 76% (**3b**). b) 1.5 Äquiv. TFA, CH_2Cl_2 , 20°C , 24 h. c) 1.2 Äquiv. SnCl_4 , 20°C , 24 h; 42% (**6a**), 47% (**6b**). d) $\text{Me—R}^1\text{C=CH—COCl}$, Pyridin, CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 12 h; 74% (**5b**). e) $\text{Li} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Me_2SO_4 , 180°C , 2.5 h 65%.

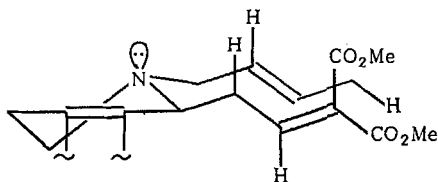
Mit Trifluoressigsäure allein blieb die Reaktion auf der Stufe der Pictet-Spengler-Produkte **4** (63–66%) stehen; mit Lewis-Säuren trat keine Reaktion ein. So war es in keinem Fall möglich, die doppelte Cyclisierung nur mit einer Brønsted- oder Lewis-Säure durchzuführen. Interessanterweise war SnCl_4 die einzige der üblichen Lewis-Säuren, die als Mediator für die intramolekulare En-Reaktion verwendet werden konnte.

5b, das aus **2** durch Cyclisierung^[7] und nachfolgende Acylierung mit 3-Methylbutensäurechlorid gewonnen wurde, konnte ebenfalls mit Zinntetrachlorid cyclisiert werden; man erhielt **7** in 65% Ausbeute. Im Gegensatz dazu findet mit **5a** unter diesen Bedingungen keine Umsetzung statt; dies ist vermutlich auf die geringere Energie des HOMO der En-Komponente in **5a** zurückzuführen.

Die intramolekularen En-Reaktionen von **4a**, **4b** und **5b** verlaufen hoch diastereoselektiv zu den gewünschten Diastereomeren **6a**, **6b** bzw. **7** mit der relativen Konfiguration der Corynanthe-Alkaloide. Wir nehmen an, daß die Übergangsstruktur eine *exo-E*(En)-*anti*-Orientierung mit einer sesselförmigen Anordnung der Kette wie in Schema 3 gezeigt aufweist. Die hohe Stereokontrolle ist darauf zurückzuführen, daß die 1,3-Allylspannung aufgrund des doppelt substituier-

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. J. Wichmann
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, W-3400 Göttingen

[**] Intramolekulare En- und verwandte Reaktionen, 10. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 9. Mitteilung: L. F. Tietze, J. R. Wünsch, *Synthesis* **1990**, 985.



Schema 3. Postulierte Übergangsstruktur der intramolekularen En-Reaktion von **4a**.

ten Enophil-Terminus^[9] eine starre Konformation zur Folge hat^[10] (sp²-Geminal-Effekt^[3c]).

Konfiguration und Konformation der Produkte **6a**, **6b** und **7** wurden durch NMR-Spektroskopie bestimmt. 3-H in **6a** und **6b** resoniert bei $\delta = 3.14$ bzw. 3.18, wodurch das Vorliegen einer *trans*-Chinolizidineinheit bewiesen ist. Die axiale Anordnung von 3-H, 15-H und 20-H in **6a** und **6b** ergibt sich aus den drei großen Kopplungen von $J = 11$ –12 Hz des Signals für 14-H_{ax} bei $\delta = 1.72$ bzw. 1.64 und aus den zwei großen Kopplungen von $J = 11$ Hz des Signals für 21-H_{ax} bei $\delta = 2.13$ bzw. 2.28. Ähnliche Argumente gelten für **7**.

Das En-Produkt **6a** wurde durch Demethoxycarbonylierung^[11] in das bekannte **8** überführt, das eine häufig verwendete Zwischenstufe in der Synthese der Indolalkaloide Corynanthein **1**, Dihydrocorynanthein, Corynantheol und Dihydrocorynantheol^[5a, 12] ist.

Eingegangen am 20. Februar 1992 [Z 5198]

- [1] a) L. F. Tietze, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 47; b) S. J. Danishefsky, M. P. De Nino, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 15; c) T. Kametani, S. Hibino, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1987**, 42, 245–333; d) G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, G. P. Pollini, *Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions (ASC Monogr.)* **1983**, 180; e) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779.
- [2] a) B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 1; b) D. F. Taber, *Intramolecular Diels-Alder and Alder-Ene Reactions*, Springer, Heidelberg, **1984**; c) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 17, 476; d) W. Oppolzer, V. Snieckus, *ibid.* **1978**, 90, 506 bzw. **1978**, 17, 476; e) H. M. R. Hoffmann, *ibid.* **1969**, 81, 597 bzw. **1969**, 8, 559.
- [3] a) L. F. Tietze, U. Beifuß, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3120; b) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 321; c) L. F. Tietze, U. Beifuß, M. Ruther, A. Rühlmann, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1200; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1186; d) L. F. Tietze, U. Beifuß, *ibid.* **1985**, 97, 1067 bzw. **1985**, 24, 1042.
- [4] a) B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 426; b) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Synthesis* **1989**, 359; c) J. H. Edwards, F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 838; d) H. Felkin, J. D. Umpleby, E. Hagaman, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 228.
- [5] a) I. Ninomiya, T. Naito, O. Miyata, T. Shineda, E. Winterfeldt, R. Freund, T. Ishida, *Heterocycles* **1990**, 30, 1031; b) W. Benson, E. Winterfeldt, *ibid.* **1981**, 15, 935; c) *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1913; d) B. Hachmeister, D. Thielke, E. Winterfeldt, *ibid.* **1976**, 109, 3825; e) E. Winterfeldt, J. M. Nelke, T. Korth, *ibid.* **1971**, 104, 802.
- [6] A. Pictet, T. Spengler, *Chem. Ber.* **1911**, 44, 2030.
- [7] a) P. Rosenmund, M. Hosseini-Merescht, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 647; b) L. E. Overman, A. J. Robichaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 300; c) E. J. Corey, D. S. Scott, *ibid.* **1973**, 95, 2303.
- [8] Alle chiralen Verbindungen wurden als racemische Gemische erhalten. **6a** (Numerierung der Atome wie bei **1** angegeben, H_{eq} = äquatoriales H): ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): $\delta = 1.72$ (ddd, $J = 11.5, 11.5, 11.5$ Hz, 1H, 14-H_{ax}), 2.13 (dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 1H, 21-H_{ax}), 2.29 (dddd, $J = 3.0, 3.5, 11.5, 12.0$ Hz, 1H, 15-H), 2.38 (ddd, $J = 4.0, 11.0, 11.0$ Hz, 1H, 5-H_{ax}), 2.51–2.58 (m, 2H, 6-H_{ax}, 14-H_{eq}), 2.65 (dddd, $J = 4.5, 10.0, 11.0, 12.0$ Hz, 1H, 20-H), 2.74 (m_c, 1H, 5-H_{eq}), 2.85 (dd, $J = 4.5, 11.0$ Hz, 1H, 21-H_{eq}), 2.97 (m_c, 1H, 6-H_{eq}), 3.14 (m_c, 1H, 3-H), 3.16 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 16-H), 5.07 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.21 (dd, $J = 2.0, 17.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.40 (ddd, $J = 10.0, 10.0, 17.0$ Hz, 1H, 19-H), 6.82 (s, 1H, NH), 7.02 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H, 9-H),

7.22 (ddd, $J = 2.0, 7.5, 7.5$ Hz, 1H, 10-H), 7.25 (ddd, $J = 2.0, 7.5, 7.5$ Hz, 1H, 11-H), 7.56 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 1H, 12-H). – ¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): $\delta = 22.24$ (C-6), 32.40 (C-14), 40.73 (C-15), 45.12 (C-20), 51.75 (C-16), 52.04 (OCH₃), 52.81 (OCH₃), 53.05 (C-5), 59.71 (C-3), 61.26 (C-21), 108.5 (C-7), 111.5 (C-12), 118.2 (C-18), 118.4 (C-9), 119.6 (C-10), 121.5 (C-11), 127.9 (C-8), 134.8 (C-2), 136.8 (C-13), 138.9 (C-19), 168.9, 170.0 (CO).

- [9] L. F. Tietze, M. Ruther, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1387.
- [10] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.
- [11] A. P. Krappcho, *Synthesis* **1982**, 805, 893.
- [12] a) R. T. Brown, M. F. Jones, M. Wingfield, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 847; b) R. L. Autrey, P. W. Scullard, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4917; c) E. E. van Tamelen, E. G. Wright, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 295; d) E. E. van Tamelen, J. B. Hester, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3805.

Synthese von (2-Arylindol-3-yl)acetamiden als Sonden zur Untersuchung der mitochondrialen Steroidbildung – ein neuer Mechanismus für die GABA_A-Rezeptormodulation**

Von Alan P. Kozikowski*, Dawei Ma, Elena Romeo, James Auta, Vissilios Papadopoulos, Gulia Puia, Erminio Costa und Alessandro Guidotti

Affinitäts-^[1] und molekularbiologische Studien^[2] sowie Untersuchungen zur Steroidbiosynthese^[3] haben auf der äußeren mitochondrialen Oberfläche im Zentralnervensystem (ZNS) die Existenz einer von anderen Benzodiazepin-bindungsstellen strukturell und funktionell verschiedenen Klasse derartiger Bindungsstellen aufgezeigt. Diese Rezeptoren binden Benzodiazepine und Nichtbenzodiazepinderivate wie Imidazopyridine (Alpidem) sowie andere Liganden einschließlich des endogenen Peptids DBI. Dieses Peptid kommt in den peripheren Zellen vor und in den Zellen des ZNS, die diesen mitochondrialen Rezeptor^[4] enthalten; es bindet mit hoher Affinität (10^{-8} M) und stimuliert die mitochondriale Steroidbildung in vitro^[5]. In Einklang mit der klassischen Nomenklatur, die einen Rezeptor nach seinem endogenen Liganden bezeichnet, haben wir diesen Rezeptor den mitochondrialen DBI-Rezeptor (MDR) genannt^[5]. Dieser MDR muß von den neuronalen Benzodiazepin-bindungsstellen unterschieden werden, welche sich hauptsächlich in der extrazellulären Domäne des Typ-A-Rezeptors für γ -Aminobuttersäure (GABA_A-Rezeptor) befinden. Sind diese Bindungsstellen belegt, so modulieren sie die GABA-abhängigen Konformationsübergänge im zugehörigen Chlorid-Ionenkanal^[6].

In den Mitochondrien werden Vorläuferverbindungen von Neurosteroiden synthetisiert, wobei die mitochondrialen Benzodiazepin-Rezeptoren regulierend wirken. Die Gliazellen sind wahrscheinlich die wichtigsten steroidbildenden Zellen im Gehirn. Es gibt Hinweise, daß sie Pregnenolon und vielleicht auch^[7] Dehydroepiandrosteronsulfat, 3 α -Hydroxy-5 α -pregnan-20-on (3 α -OH-DHP) und 3 α ,21-Dihydroxy-5 α -pregnan-20-on (THDOC)^[4] produzieren. Diese Steroide zeigen eine hohe Affinität zu Bindungsstellen, die sich wahrscheinlich in der Transmembrandomäne des heterooligomeren integralen Membranproteins befinden. Dieses Protein fungiert als GABA_A-Rezeptor, dessen Empfindlichkeit durch solche Bindungen moduliert wird. Aus

[*] Prof. Dr. A. P. Kozikowski, Dr. D. Ma
Neurochemistry Research, Mayo Clinic Jacksonville
4500 San Pablo Road, Jacksonville, FL 32224 (USA)

E. Romeo, Dr. J. Auta, Dr. V. Papadopoulos, Dr. G. Puia, E. Costa, A. Guidotti
Fidia-Georgetown Institute for the Neurosciences

[**] Diese Arbeit wurde von der Fidia Research Foundation gefördert.