

Reaktionen an Indolderivaten, XXIV¹⁾

Yohimbonderivate durch Enamin-Cyclisierung²⁾

Hubert Riesner und Ekkehard Winterfeldt*

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Hannover,
D-3000 Hannover, Schneiderberg 1 B

Eingegangen am 16. Juli 1974

Ausgehend vom Ketoester **4** erhält man über eine Enamin-Cyclisierung Yohimbon- und 3-*epi*-Yohimbonderivate.

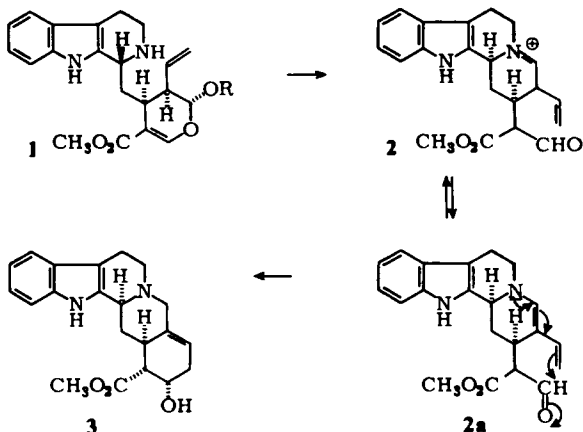
Reactions with Indole Derivatives, XXIV¹⁾

Yohimbone Derivatives on Enamine Cyclisation²⁾

Starting from the ketoester **4** pentacyclic yohimbone- and 3-*epi*-yohimbone derivatives are obtained via enamine cyclisation.

Für die Biogenese des Yohimbintyps aus Vinosid **1**, der frühen Vorstufe der Indolalkaloide, diskutiert man eine Cyclisierung zum Imoniumsals **2**, das dann aus der Enaminform **2a** über nucleophilen Eingriff in die Aldehydgruppe den Ring E schließt³⁾

Dienamine entfalten zwar normalerweise ihre nucleophile Wirkung vorzugsweise am β -Kohlenstoffatom^{4,5)}, in diesem Falle jedoch treibt die günstige räumliche Lage den irreversiblen Cyclisierungsschritt.



1) XXIII. Mitteil.: D. Thielke, J. Wegener und E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* **86**, 646 (1974).

2) Kurzmitteil.: E. Winterfeldt und H. Riesner, *Synthesis* **1970**, 261.

3) A. I. Scott, *Accounts Chem. Res.* **3**, 151 (1970).

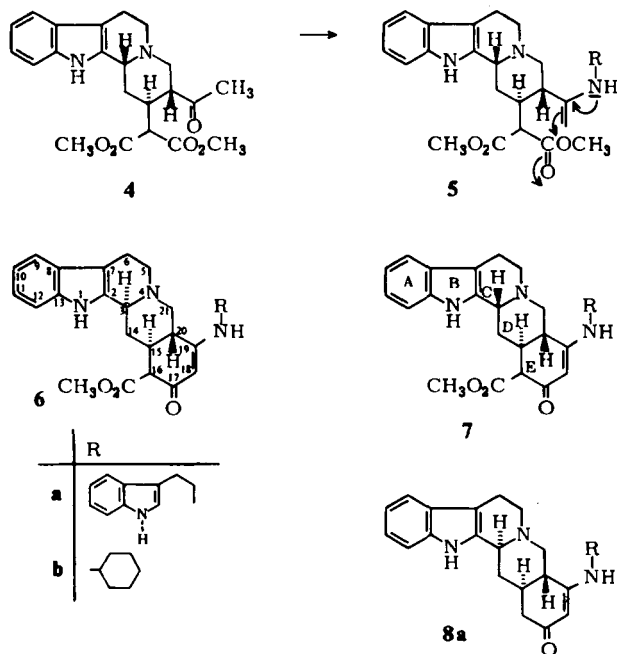
4) P. W. Hickmott und G. Sheppard, *J. C. S. Perkin I* **1972**, 1038.

5) G. Stork und G. Birnbaum, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 313.

Als einfachen Testfall für die Anwendbarkeit dieses Prozesses auf die Synthese des Yohimbonsystems haben wir die Reaktion des Ketodiesters **4** mit den primären Aminen Cyclohexylamin und Tryptamin untersucht.

Die Möglichkeit, Carbonylgruppen durch Enamine unter Cyclisierung innermolekular nucleophil anzugreifen, ist prinzipiell gegeben, wie in der Reihe der Azasteroide⁶⁻⁸⁾, aber auch bei Indolverbindungen⁹⁾ an verschiedenen Beispielen gezeigt werden konnte. Die Bedingungen sind allerdings teilweise recht drastisch. Als sehr nützlicher Katalysator für den Angriff eines primären bzw. sekundären Amins auf Carbonylgruppen ist α -Pyridon bzw. α -Chinolon erkannt worden^{10,11)}.

Somit erhitzen wir den stereoselektiv darstellbaren Ketoester **4**¹²⁾ zusammen mit α -Chinolon und dem Amin bis zur klaren Schmelze. Nach Beendigung der Reaktion (1 h, DC-Kontrolle) wurde der Katalysator mit Wasser ausgewaschen und nach dem Aufarbeiten ein kristallines Produkt isoliert, das aufgrund seiner spektroskopischen Daten, speziell anhand des typischen UV-Spektrums (s. exp. Teil) als das vinyloge Amid **6** mit der dort angegebenen Konfiguration erkannt wird.



Wenn auch nicht auszuschließen ist, daß das Enamin **5** mit der isomeren Struktur mit semicyclischer Doppelbindung möglicherweise im Gleichgewicht steht, so besteht doch kein Grund zu der Annahme, daß die thermodynamisch stabilere *trans*-Konfi-

6) W. Sobotka, J. Org. Chem. **30**, 3667 (1965).

7) A. I. Meyers, J. C. Sircar und S. Singh, J. Heterocycl. Chem. **5**, 151 (1968).

8) A. I. Meyers und W. N. Beverung, Chem. Commun **1968**, 877.

9) Atta-Ur-Rahman, J. C. S. Perkin I **1972**, 731.

10) P. R. Rony, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 6090 (1969).

11) H. T. Openshaw und N. Whittaker, J. Chem. Soc. C **1969**, 89.

12) E. Winterfeldt, H. E. Radunz und T. Korth, Chem. Ber. **101**, 3172 (1968).

guration der beiden substituierten Zentren im Ring D angetastet wird. Die α -Konfiguration und *trans*-Konformation an der Chinolizidinringverknüpfung geht aus den üblichen IR-¹³⁾ und NMR-Kriterien¹⁴⁾ zweifelsfrei hervor.

Es muß also unter den Bedingungen der Cyclisierungsreaktion bereits eine Epimerisierung an C-3 unter Bildung der thermodynamisch stabilen *trans*-Konfiguration abgelaufen sein.

In der Absicht, die Reaktionstemperatur abzusenken und so eventuell diese Epimerisierung hinten zu halten, wurde nunmehr α -Pyridon als Katalysator verwendet. Unter diesen Bedingungen, die eine etwa 40°C tiefere Reaktionstemperatur zulassen, zeigt die DC-Analyse nach Verschwinden des Ausgangsmaterials zwei Reaktionsprodukte etwa im Verhältnis 1:1. Das unpolare weist den gleichen R_F -Wert wie die bereits charakterisierte Verbindung **6a** auf, und durch spektroskopische Daten (IR, MS) läßt sich die Identität belegen. Bei der polaren Substanz liegt der Verdacht auf eine *cis*-Chinolizidin-Konfiguration und -Konformation sehr nahe, denn generell sind die epimeren *cis*-Verbindungen wegen der freieren Lage des Stickstoffatoms an der Ringverknüpfung die polareren Stereoisomeren. Das Massenspektrum und die analytischen Daten beweisen, daß es sich tatsächlich um ein Isomeres handelt, und die IR- und NMR-Spektroskopie sichern die 3β -Konfiguration mit *cis*-Chinolizidin-Konformation.

Daraus folgt, daß bei dieser tieferen Reaktionstemperatur die Epimerisierung zwar langsamer verläuft, so daß noch eine beträchtliche Menge der *cis*-Verbindung isolierbar ist, aber nicht ganz unterbunden werden kann. Da **7a** die thermodynamisch instabilere Konfiguration repräsentiert, sollte in **6a** das Produkt thermodynamischen Reaktionsabschlusses vorliegen. Den Beweis führt man durch protonenkatalysierte Umwandlung von **7a** in **6a**, die glatt verläuft und somit **6a** stereoselektiv zugänglich macht.

Bei der angegebenen Struktur drängen sich einige Abwandlungsreaktionen des Moleküls sofort auf. Die naheliegendste und interessanteste, nämlich die Hydrierung des vinylogenen Amids zu einem Keto-Amin, von dem interessante Folgereaktionen zu erwarten wären, hat bisher leider nur Enttäuschungen gebracht. Die Hydrierung — bei vinylogenen Amiden ohnehin problematisch — versagte vollkommen, und auch die von *Djerassi*¹⁵⁾ empfohlene Methode mit Boranat in Eisessig läßt das Ausgangsmaterial unverändert. Versuche mit Lithiumalanat und Diisobutylaluminiumhydrid liefern eine Vielzahl relativ polarer Produkte, die offenbar unter Angriff auf die beiden Carbonylgruppen gebildet werden. Die Vielfalt der Möglichkeiten ist damit natürlich noch nicht erschöpft, aber die Aussichten werden pessimistisch beurteilt.

Sehr erfolgreich dagegen verläuft die als Beleg für die β -Dicarbonylstruktur durchgeführte Demethoxycarbonylierung nach *Krapcho*¹⁶⁾ mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid, die aus **6a** als einziges Produkt das Keton **8a** hervorbringt.

Die Enamincyclisierung des Ketons **4** erweist sich also auch präparativ als eine sehr gute Technik zum Aufbau pentacyclischer Yohimbonderivate.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir sehr für entscheidende finanzielle Förderung dieses Vorhabens.

¹³⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).

¹⁴⁾ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. V. Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

¹⁵⁾ C. Djerassi, H. J. Monteiro, A. Walser und L. J. Durham, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 1792 (1966).

¹⁶⁾ A. P. Krapcho, G. A. Glynn und B. J. Grenon, Tetrahedron Lett. **1967**, 215.

Experimenteller Teil

IR-Spektren (in Chloroform bzw. als KBr-Preßling): Perkin-Elmer 457. UV-Spektren (in Methanol): Beckman DB-GT. Kernresonanzspektren: Varian HA 100, die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. Massenspektren: CH-5 der Firma MAT (aufgenommen bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen). Chromatographie: Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm). Dünnschichtchromatographie: Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt. Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

19-[2-(3-Indolyl)äthylamino]-18,19-dehydroyohimbon (**6a**): Ein Gemisch aus 200 mg des Ketoesters **4**¹²), 100 mg Tryptamin und 300 mg α -Hydroxychinolin erhitzte man unter Stickstoff 1 h im Ölbad (120–125°C). Man nahm die Schmelze nach dem Abkühlen in Methylenchlorid und Wasser auf und extrahierte das Wasser mehrfach mit Methylenchlorid. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden mehrfach mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen und dann i. Vak. eingengt. Aus dieser Lösung kristallisierten direkt 106 mg (Ausb. 40%) des Enamins **6a**, das bei 245°C schmilzt.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 284, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3440, *trans*-Chinolizidin 2780, 2815, C=O 1740, vinyloges Amid' 1550 cm⁻¹. — NMR ([D₆]DMSO): Indol-NH $\tau = -0.8$ [2], arom. Protonen 2.3–3.1 [9] m, olefin. Proton 5.05 [1] s, OCH₃ 6.25 [3] s. — MS (140°C): M⁺ 508 ME (20%), 183 (100%), 150 (27%), 130 (84%).

C₃₁H₃₂N₄O₃ (508.2) Ber. C 73.21 H 6.35 N 11.02 Gef. C 73.34 H 6.46 N 10.90

Ausführung der Reaktion in α -Pyridon bei 85°C lieferte wie oben durch direkte Kristallisation 26% **6a**, mit dem oben beschriebenen Produkt nach IR-, UV- und Massenspektren sowie DC-Verhalten identisch. Aus der Mutterlauge isolierte man durch PSC die stereoisomere, polare *cis*-Base **7a** vom Schmp. 210°C (Ausb. 27%).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 290, 284, 222 nm (qualitativ). — IR (CHCl₃): NH 3480, C=O 1730, vinyloges Amid 1565 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Indol-NH $\tau = -1.8$ [2], arom. Protonen 2.5–3.17 [9] m, olefin. Protonen 4.95 [1] s, 3-H 5.63 [1] m, OCH₃ 6.16 [3] s.

C₃₁H₃₂N₄O₃ (508.2) Mol.-Masse Ber. 508.2474 Gef. 508.2468 (MS)

Setzte man in der oben angegebenen Weise mit Cyclohexylamin als Base um, so erhielt man die Verbindungen **6b** und **7b**.

19-Cyclohexylamino-18,19-dehydroyohimbon (**6b**): Ausb. 30%, Schmp. 230°C. — UV (CH₃OH): λ_{\max} 295, 229 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3410, *trans*-Chinolizidin 2815, 2770, vinyloges Amid 1570 cm⁻¹. — NMR ([D₆]DMSO): Indol-NH $\tau = -0.74$ [1], arom. Protonen 2.63–3.18 [4] m, olefin. Protonen 5.11 [1] s, OCH₃ 6.25 [3] s. — MS (140°C): M⁺ 447 ME (10%), 368 (100%), 364 (20%), 263 (40%), 231 (40%), 183 (48%), 170 (28%).

C₂₇H₃₃N₃O₃ (447.6) Ber. C 72.47 H 7.44 N 9.39 Gef. C 72.22 H 7.33 N 9.12

19-Cyclohexylamino-18,19-dehydro-3-*epi*-yohimbon (**7b**): Ausb. 18%, Schmp. 214°C. — UV (CH₃OH): λ_{\max} 292, 220 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3380, C=O 1725, vinyloges Amid 1550 cm⁻¹. — NMR ([D₆]DMSO): Indol-NH $\tau = -0.52$ [1], arom. Protonen 2.6–3.1 [4] m, olefin. Protonen 5.16 [1] s, 3-H 5.62 [1] m, OCH₃ 6.29 [3] s. — MS (140°C): M⁺ 447 ME (12%), 368 (33%), 291 (38%), 262 (42%) 184 (29%), 169 (42%).

C₂₇H₃₃N₃O₃ (447.6) Ber. C 72.47 H 7.44 N 9.39 Gef. C 72.48 H 7.80 N 8.70

C-3-Epimerisierung von **7a**: 50 mg der reinen *cis*-Verbindung **7a** erhitzte man in einem Gemisch aus 1 ml Eisessig und 1 ml Wasser 8 h auf dem Wasserbad. Anschließend goß man

in gesätt. Na_2CO_3 -Lösung ein und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. kristallisierten 27 mg (54%) der *trans*-Verbindung **6a** aus, nach IR- und DC-Verhalten identisch mit dem oben beschriebenen Produkt. Auf die gleiche Weise epimerisierte man die Cyclohexylverbindung **7b** mit 27% Ausbeute zur *trans*-Verbindung **6b**.

19-[2-(3-Indolyl)äthylamino]-16-desmethoxycarbonyl-18,19-dehydroyohimbon (8a): 80 mg des Enamins **6a** erhitzte man nach Zusatz von 150 mg Natriumcyanid (getrocknet) in 8 ml absol. Dimethylsulfoxid 40 h auf 107°C. Anschließend goß man in viel Wasser ein und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wusch man mit gesätt. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und verdampfte das Solvens i. Vak. Den Rückstand kristallisierte man aus Methylenchlorid/Methanol und erhielt 46 mg (58 %) **8a** vom Schmp. 220°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} 292, 285, 212 nm (qualitativ). — IR (KBr): NH 3430, *trans*-Chinolizidin, 2830, 2780, vinyloges Amid 1580 cm^{-1} . — NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): Indol-NH $\tau = -0.8$ [2], arom. Protonen 2.4–3.1 [9] m, olefin. Protonen 5.08 [1] s. — MS (140°C): M^{\oplus} 450 ME (100%), 320 (18%), 306 (90%), 253 (35%), 198 (40%), 184 (20%), 156 (48%), 144 (85%).

Mol.-Masse: Ber. 450, Gef. 450 (MS)

[278/74]