

Reaktionen an Indolderivaten, XXXII¹⁾

Die Konformation des Geissoschizins

Gerhard Rackur und Ekkehard Winterfeldt *

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

Eingegangen am 19. März 1976

Der Vergleich der spektroskopischen Daten des Geissoschizins (1) mit denen verschiedener synthetischer Stereoisomere läßt Rückschlüsse auf die stabile Konformation des Geissoschizins (9'') zu.

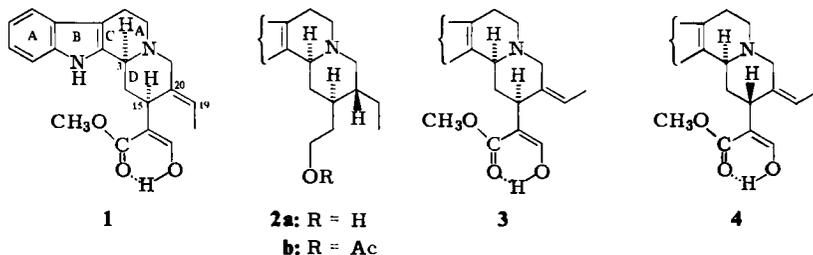
Reactions with Indole Derivatives, XXXII¹⁾

The Conformation of Geissoschizine

The most stable conformation 9'' for geissoschizine (1) is proposed from the comparison of the spectroscopic data of geissoschizine with those of various synthetic stereoisomers.

Für das in der Biosynthesesequenz zentral angeordnete Indolalkaloid Geissoschizin (1) ist die angegebene Konfiguration seit längerer Zeit gesichert²⁾.

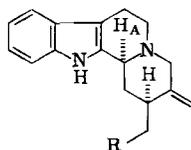
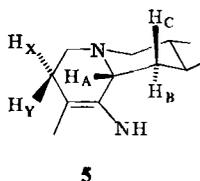
Einige spektroskopische Daten dieses Alkaloids weichen nun aber in auffälliger Weise von denen anderer Verbindungen dieser Serie mit *cis*-ständigen Wasserstoffen an C-3 und C-15 ab. Der Vergleich mit den Verbindungen vom Typ 2, 3 und 4, die die 19,20-Doppelbindung entweder überhaupt nicht (2) oder in einer anderen Konfiguration enthalten (3, 4), lehrt, daß diese Abweichungen auf die spezielle *E*-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung zurückzuführen sind.



¹⁾ XXXI. Mittel.: B. Hachmeister, D. Thielke und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 109, 3825 (1976), vorstehend.

^{2a)} M. M. Janot, Tetrahedron 14, 113 (1961). — ^{2b)} F. Puisieux, R. Goutarel, M. M. Janot und A. Lettir, C. R. Acad. Sci. 249, 1369 (1959).

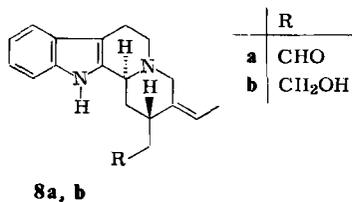
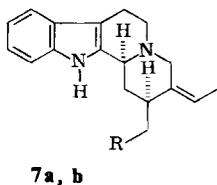
So unterscheidet sich Geissoschizin vor allem durch die Resonanzlage und die Multiplizität des NMR-Signals für das Proton H_A an C-3. Wie sonst nur bei *cis*-Chinolizidinen üblich, erscheint das Signal bei sehr tiefem Feld ($\tau = 5.50$). Die Form dieses Signals – ein breites Doppeldublett mit den Kopplungskonstanten $J_1 = 12$ und $J_2 = 2$ Hz – wird nun allerdings bei *cis*-Chinolizidinen wiederum nicht beobachtet, denn wegen der äquatorialen Anordnung dieses Protons (s. Formel 5) registriert man normalerweise ein schlecht aufgelöstes Triplett (vergleichbare Kopplungen mit H_C und H_B , lang-range-Kopplung mit H_X und H_Y).



6a: R = CHO
b: R = CH₂OH

Diese Diskrepanz hat zu merkwürdigen Deutungen Anlaß gegeben. So wird dieses Signal sogar dem doppelt allylischen Proton an C-15 zugeordnet³⁾; diese Position wird durch die Resonanzlage jedoch sicher ausgeschlossen. Für eine *cis*-Chinolizidinverknüpfung spricht nun aber zusätzlich noch die Tatsache, daß Geissoschizin (**1**) und Geissoschizal (**6a**) – das durch saure Hydrolyse aus Geissoschizin hervorgeht⁴⁾ – sowie auch Geissoschizol (**6b**), das Boranatreduktionsprodukt von Geissoschizin, im IR-Spektrum nicht die für das *trans*-Chinolizidin typischen Bohlmann-Banden⁵⁾ zeigen. Bei Geissoschizal und Geissoschizol wird außerdem das Proton H_A an C-3 in der für *cis*-Chinolizidin typischen breiten Form registriert. Kein Zweifel also, daß hier *cis*-Chinolizidin-Konformationen vorliegen.

Eine Erklärung für dieses unerwartete Verhalten wird beim Studium der spektroskopischen Daten der Isogeissoschizine **3**, **4** nahegelegt, besonders dann, wenn man die Aldehyde **7a** und **8a** sowie die Carbinole⁶⁾ **7b** und **8b** in den Vergleich mit einbezieht.



NMR-⁷⁾ und IR-⁵⁾Kriterien weisen diesen Verbindungen zweifelsfrei *trans*-Chinolizidin-Konformationen zu; dieser Befund ist vor allem bei **3**, **7a** und **b** interessant, denn diese Substanzen unterscheiden sich nur in der Konfiguration der exocyclischen Doppel-

³⁾ E. E. v. Tamelen und J. G. Wright, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 7349 (1969).

⁴⁾ H. Rapoport, R. J. Windgassen, N. A. Hughes und T. P. Onak, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 4404 (1960).

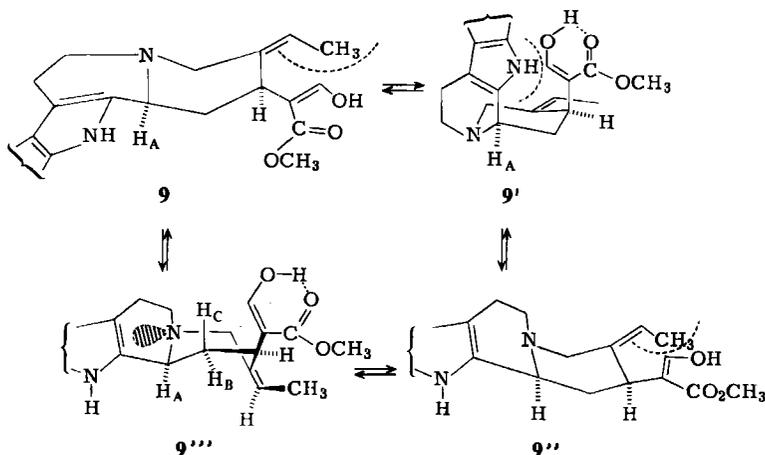
⁵⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1959).

⁶⁾ G. Rackur, M. Stahl, M. Walkowiak und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **109**, 3817 (1976).

⁷⁾ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. V. Planta, T. Williams und A. Brossi, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 3364 (1964).

bindung von den entsprechenden Verbindungen der Geissoschizinserie **1**, **6a** und **b**, die relative Konfiguration der sp^3 -hybridisierten Zentren aber ist in beiden Serien gleich. Die *E*-Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung muß also der Schlüssel sein zum Verständnis des speziellen konformativen Verhaltens des Geissoschizins.

Modellbetrachtungen lehren, daß im Falle der „natürlichen“ *E*-Konfiguration der Doppelbindung beim Vorliegen einer *trans*-Chinolizidin-Konformation (s. Ausschnitt in **9**) mit äquatorialem Malonhalbaldehyd-Rest eine starke sterische Pressung zwischen der Methylgruppe an der Doppelbindung und der äquatorialen Gruppe auftritt. Dieser Typ der destabilisierenden Wechselwirkung ist typisch für substituierte exocyclische Doppelbindungen und wird in der Literatur als allylische 1,3-Spannung (allylic 1,3-strain) mehrfach beschrieben⁸⁾.



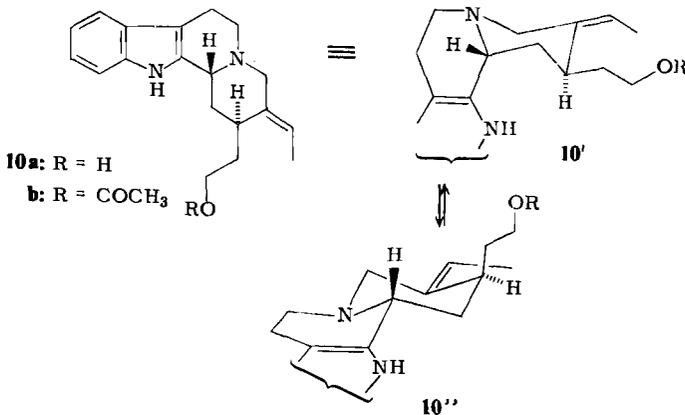
Das Modell zeigt jedoch auch, daß die naheliegende, unter Ringinversion verlaufende konformative Transformation **9** → **9'** zum *cis*-Chinolizidin ungünstig ist. Schwerwiegende diaxiale 1,3-Wechselwirkung zwischen Indolrest und Seitenkette wird diese Konformation so sehr destabilisieren, daß sie kaum popularisiert sein sollte. Die alternative Konformation **9''** sieht zwar unter diesem Aspekt etwas attraktiver aus, liefert aber keinerlei Erleichterung in der Region der exocyclischen Doppelbindung und ist überdies mit dem Kopplungsmuster des tertiären Protons H_A nicht vereinbar. Hier wäre ein Signal zu erwarten, das den Habitus des korrespondierenden Protons in den Verbindungen **3**, **7a** und **b** (axiales H_A) zeigt, was nicht der Fall ist. Mit der aus **9''** durch Verdrillung des Ringes **D** erreichbaren Wannenform **9'''** lassen sich jedoch alle Beobachtungen in Einklang bringen. Die *cis*-Orientierung von H_A und freiem Elektronenpaar ist sichergestellt (tiefe Resonanzlage von H_A , keine Bohlmann-Bande), und H_A kann mit dem antikoplanaren axialen Proton H_C (180° -Winkel) eine kräftige Kopplung zeigen (12 Hz), während H_B , einen Winkel von $\approx 60^\circ$ mit H_A bildend, nur schwach koppelt.

Diese destabilisierende Wechselwirkung mit den Substituenten an der Doppelbindung kann in der Reihe der „unnatürlichen“ *Z*-konfigurierten Olefine nicht so ausgeprägt

⁸⁾ F. Johnson und D. T. Dix, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 5931 (1971), weitere Lit. s. dort.

sein, da hier nur ein Wasserstoff-Atom auf der Seite des Malonaldehyd-Restes steht, so daß diese Verbindungen als *trans*-Chinolizidine konformativ stabil sind⁹⁾.

Hat man erkannt, daß die relative Konfiguration der sp^2 - und der sp^3 -hybridisierten Zentren für diese spezielle sterische Hinderung verantwortlich ist, dann kann man erwarten, daß für Verbindungen mit *trans*-ständigen Wasserstoffatomen an C-3 und C-15 – wie z. B. in 3-Epigeissoschizol (**10a**) – die *trans*-Chinolizidin-Konformation **10'** stabil sein sollte. Hier sind nämlich im Gegensatz zu **10'** sowohl die Ringverknüpfung als auch die Substituenten in der thermodynamisch günstigsten Anordnung denn die Seitenkette neben der exocyclischen Doppelbindung nimmt die in diesem Falle günstige axiale Lage ein.



Durch Polonovsky-Reaktion des *N*-Oxids von Geissoschizol-acetat und anschließende Boranatreduktion wurde **10b** und daraus 3-Epigeissoschizol (**10a**)⁹⁾ hergestellt. Völlig den Erwartungen entsprechend, zeigen beide Verbindungen eine kräftige Eohlmann-Bande und auch die typische Hochfeldverschiebung des NMR-Signals von H_A ($\tau = 6.4$), womit die *trans*-Chinolizidin-Konformation **10'** für dieses Molekül gesichert ist.

Diese spezielle Stabilität *E*-konfigurierter exocyclischer Olefine mit *trans*-ständigen Wasserstoffen an C-3 und C-15 legt den Umkehrschluß nahe, daß bei Vorliegen dieser relativen Konfiguration an den sp^3 -hybridisierten Zentren der synthetische Zugang zu dieser Doppelbindungskonfiguration besonders leicht sein sollte. Diesem Verdacht gehen wir zur Zeit über synthetische Studien mit Vorstufen nach, die *trans*-ständige Wasserstoffe an C-3 und -15 tragen. Dieses Konzept gewinnt besonderen Reiz durch die bekannte Tatsache, daß im biogenetischen Prozeß Geissoschizin ebenfalls aus einer Verbindung mit dieser relativen Konfiguration – nämlich dem Vincosid **11** – hervorgeht¹⁰⁾.

Da eine nachträgliche Isomerisierung an C-3 über eine Vielzahl von Techniken möglich ist, könnte diese Taktik, über die wir in Kürze zusammenhängend berichten werden, einen besonders einfachen und die Biogenese simulierenden Weg repräsentieren.

⁹⁾ N. J. Dastoor, A. A. Gorman und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **50**, 213 (1967).

¹⁰⁾ A. R. Battersby, A. R. Burnett und P. G. Parsons, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1193.

