

Reaktionen an Indolderivaten, XLIV<sup>1)</sup>

## Totalsynthese des D-Noreburnamonins

Marion Mailand und Ekkehard Winterfeldt\*

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

Eingegangen am 8. Oktober 1980

---

Die stereoselektive Synthese des D-Noreburnamonins (**2**) wird beschrieben. Aus selektiven Ringöffnungen resultieren zur Synthese substituierter Eburnamonine geeignete Zwischenprodukte.

### Reactions with Indole Derivatives, XLIV<sup>1)</sup>

#### The Total Synthesis of D-Noreburnamonine

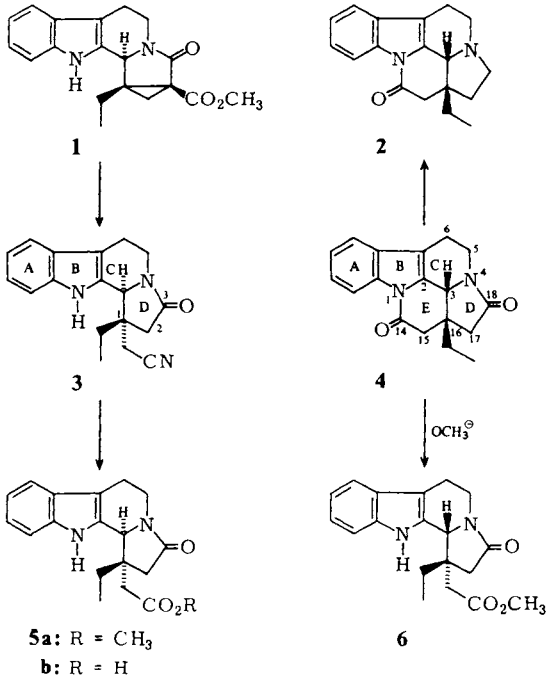
The stereoselective total synthesis of D-noreburnamonine (**2**) is reported. Selective ring opening reactions give rise to intermediates useful for synthesizing substituted eburnamonines.

---

Das sehr stabile, leicht und stereoselektiv zugängliche pentacyclische Lactam **1** war kürzlich von uns als gut geeignetes Startmaterial zur Synthese definiert konfigurierter polycyclischer Lactame dargestellt worden<sup>2)</sup> und hat bereits zur Synthese einiger Alkaloide gute Dienste geleistet<sup>3)</sup>. Nachdem jetzt eine französische Arbeitsgruppe über die Synthese des E-Noreburnamonins berichtet hat<sup>4)</sup>, teilen wir hier unsere Resultate zur Synthese der D-Nor-Verbindung **2** mit.

Neben der Darstellung dieser Nor-Verbindung selbst interessierte uns vor allem das als Zwischenprodukt vorgesehene Dilactam **4**. Es war nämlich zu erwarten, daß wegen der 5-Ring/6-Ring-Kombination, bei der die *cis*-Verknüpfung die stabile Konfiguration repräsentiert, und angesichts der bekannten protonenkatalysierten C-3-Epimerisierung<sup>5)</sup> jedwede relative Konfiguration an den Zentren 3 und 16 bei der Bildung von **4** bzw. **2** in die „natürliche“ *cis*-Konfiguration von H und C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> überwechseln würde. Durch den in **2** wie in **4** angegebenen Konstitutionstyp müßte somit eine Synthesesequenz an dieser Stelle auf alle Fälle stereokonvergent werden. Es wäre nicht nötig, der Konfiguration der Zwischenprodukte irgendwelche Aufmerksamkeit zu schenken, und die Verbindung **4** nährt aufgrund der sehr unterschiedlichen Reaktivität der beiden Carbonylgruppen im Ring E und im Ring D vielfältige Hoffnungen auf regioselektive Ringöffnung im Ring D zu Zwischenprodukten, die für substituierte Eburnamoninderivate nützlich sein könnten (s. u.). Zum Beweis des Konfigurationswechsels an C-3 im Zuge der Bildung von **4** ist das Lactam **1** besonders gut geeignet. Beim Studium der nucleophilen Ringöffnungen am Lactam **1** hatten wir nämlich erwartungsgemäß regioselektiven Angriff an der CH<sub>2</sub>-Gruppe des Cyclopropane beobachtet. Bei Verwendung von Cyanid-Ionen (KCN) in Dimethylformamid geht mit dieser Reaktion eine nucleophile Decarboxylierung einher, so daß man direkt zum Lactam-nitril **3** gelangt. In die-

ser Verbindung ist die *trans*-Anordnung von H und Ethyl, wie sie in **1** zweifelsfrei gesichert wurde<sup>6)</sup>, aufgrund der Reaktionsbedingungen noch erhalten. Verwendet man nun **3** bzw. die ebenfalls ohne Antasten der Konfiguration an C-16 aus **3** darstellbare Säure **5b** zur Cyclisierung im sauren Medium, so sollte **4** nur unter Epimerisierung an C-3 erreichbar sein. Zum Beweis wäre **4** lediglich wieder regioselektiv mit Methylat zum Ester **6** zu öffnen, der dann von **5a** verschieden sein und ein Stereoisomeres repräsentieren müßte.

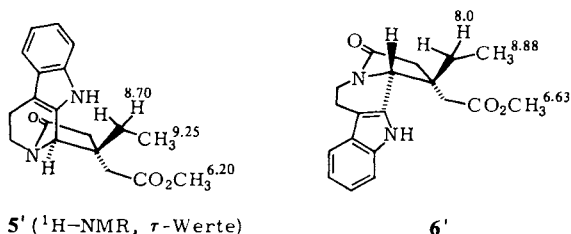


In der Tat liefert das Nitril **3** beim Stehenlassen in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur u. a. in schlechter Ausbeute die pentacyclische Verbindung **4**, die aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit gut isoliert werden kann und deren spektroskopische Daten keinen Zweifel an der Konstitution lassen. Ein sehr viel homogenerer Reaktionsverlauf wird durch Überführen des Nitrils in die Säure **5b** (Alkali/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – keine C-3-Epimerisierung!) und Behandeln dieser Substanz mit Trifluoressigsäure erreicht. So gewinnt man **4** in hohen Ausbeuten als einziges leicht isolierbares Reaktionsprodukt. Auf der anderen Seite läßt sich die Säure **5b** mit Diazomethan in quantitativer Ausbeute in den Methyl ester **5a** überführen, der als sterisch einheitliches, definiert konfiguriertes Produkt erhalten wird.

Die Konfigurationsstabilität unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen geht aus der alkalischen Verseifung und Rückveresterung überzeugend hervor. Bei der Behandlung mit 5proz. Natriummethylatlösung in Methanol erleidet das aus der Säure **5b** hervorgegangene Dilactam **4** rasche und regioselektive Ringöffnung an C-14 (UV-Kontrolle, Verschwinden der Acylindol-Absorption) unter Bildung des Lactamesters **6**, der sich durch das DC-Verhalten und spektroskopische wie analytische Daten überzeugend als

ein Stereoisomeres zu erkennen gibt. Die Konfigurationsveränderung an C-3 muß also auf der Stufe der Cyclisierung vor sich gegangen sein.

Während die Ähnlichkeit der IR- und MS-Spektren nur prinzipiell auf Stereoisomere hindeuten, lassen sich die Protonenresonanzdaten sehr gut mit den angegebenen Konfigurationen **5** und **6** bzw. mit den entsprechenden Konformationen **5'** und **6'** korrelieren.



Im Ester **5a** nämlich zeigen das CH<sub>2</sub>- wie das CH<sub>3</sub>-Signal der Ethylgruppe gemäß der Konformation **5'**, ausgelöst durch die  $\pi$ -Wolke des *cis*-ständigen Indolaromaten, eine deutliche Hochfeldverschiebung (s. Formel). Als Gegenstück dazu wird das OCH<sub>3</sub>-Signal der Estergruppe von **6** – entsprechend **6'** – durch den nämlichen Effekt bei dem ungewöhnlich hohen Wert von  $\tau = 6.63$  registriert, während im Stereoisomeren **5** die normale chemische Verschiebung von  $\tau = 6.20$  beobachtet wird. Natürlich kann **6** bzw. die entsprechende Säure ohne Schwierigkeiten zum Acylindol **4** recycyliert werden.

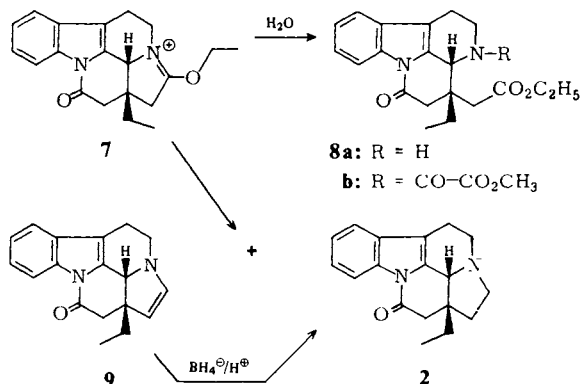
Fazit: Die Cyclisierung zu **4** garantiert Isomerisierung zur „natürlichen“ relativen Konfiguration an C-3 und C-16.

Als nächstes tritt die Frage auf, ob auch regioselektive Reaktionen an der Carbonylgruppe des Ringes D durchgeführt werden können. Dazu gilt es zu bedenken, daß diese – im Gegensatz zur Carbonylgruppe im Ring E, die starken Ketoncharakter hat und somit leicht nucleophil angegriffen werden kann (s. Methylatreaktion) – ausgesprochenen Amidcharakter mit relativ hoher negativer Ladungsdichte am Sauerstoff hat. Hier am Ring D sollten also vorwiegend Elektrophile angreifen. Dieser Erwartung entsprechend wird nach Behandlung mit Meerwein-Reagenz und anschließender Hydrolyse, wohl über die Zwischenstufe **7**, selektive Ringöffnung zum tetracyclischen Ester **8a** beobachtet.

Diese Substanz kann ohne begleitende Recyclisierung an N-4 acyliert werden, und ein für präparative Zwecke sicherlich besonders nützliches Acylierungsprodukt ist das glatt und in hoher Ausbeute erreichbare Oxalamid **8b**, dessen Folgereaktionen zur Zeit studiert werden.

Über die gleiche Zwischenstufe **7** kann unter Anwendung der Borch-Reduktion<sup>7)</sup> direkt D-Noreburnamonin (**2**) erhalten werden, wobei sicher erwähnenswert ist, daß man hier im Gegensatz zur 6-Ring-Serie als Nebenprodukt ( $\approx 30\%$ ) auch das auf halbem Wege stehengebliebene interessante Enamin **9** isolieren kann, das als relativ unpolares Reaktionsprodukt sehr leicht abtrennbar ist und durch das Signal der Olefinprotonen ( $\tau = 4.12$  d,  $J = 4$  Hz, und  $5.35$  d,  $J = 4$  Hz) eindeutig charakterisiert ist.

Erwartungsgemäß überführt Boranatreduktion in Eisessig **9** in quantitativer Ausbeute in die Nor-Verbindung **2**. Wir haben bisher noch keine Anstrengungen gemacht, die



Bildung dieses interessanten Aldehydäquivalents zu optimieren. Als sehr untergeordnetes Produkt wird auch wieder der ringoffene Ester **8a** gewonnen. Auch dieses ist typisch für die Nor-Serie, im Falle des 6-Ringes konnte die Ringöffnung nicht mit der Reduktion konkurrieren<sup>3)</sup>.

Für entscheidende finanzielle Förderung dieses Projekts danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Wi 206/30). Auch dem *Fonds der Chemischen Industrie* gebührt Dank für stete Förderung unserer Arbeiten. Der *BASF Aktiengesellschaft* und der *Hoechst Aktiengesellschaft* gebührt Dank für großzügige Lösungsmittelspenden.

## Experimenteller Teil

Spektren, Chromatographie und Analysen wie vorstehend<sup>1,8)</sup>.

*β*-Ethyl-2,3,5,6,11,11*b*a-hexahydro-3-oxo-1*H*-indolizino[8,7-*b*]indol-1*a*-essigsäure-methylester (**5a**): 600 mg **3** gab man zu einer Lösung von 3 g KOH in 3 ml Wasser und 5 ml Methanol. Nach Zufügen von 10 Tropfen 30proz.  $H_2O_2$ -Lösung kochte man 3 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen wurde mit verd. Salzsäure bis pH 8 versetzt und dann der neutrale Anteil mit Ether extrahiert und verworfen. Sodann wurde deutlich angesäuert und die Säure **5b** mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 580 mg (90%) der Säure **5b**, die zur Charakterisierung mit Diazomethan in Methylenchlorid in quantitativer Ausb. in den Methylester übergeführt wurde. Schmp. 168 °C (Aceton). – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): NH 3350, Ester 1730, δ-Lactam 1670  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ ): NH  $\tau = 0.3$  [1], arom. H 2.4–3.0 [4] m, 11*b*-H 5.02 [1] breit,  $OCH_3$  6.20 [3] s, Ethyl- $CH_2$  8.70 [2] q ( $J = 7.0$  Hz), Ethyl- $CH_3$  9.25 [3] t ( $J = 7.0$  Hz). – MS (160 °C):  $M^+$  326 ME (100%), 297 (10), 252 (60), 237 (48), 223 (16), 170 (33), 169 (52).

$C_{19}H_{22}N_2O_3$  (326.4) Ber. C 69.92 H 6.79 N 8.58 Gef. C 69.19 H 6.87 N 8.45

*D*-Noreburnamonin-18-on (**4**): 320 mg **5b** ließ man in 10 ml Trifluoressigsäure 15 g bei Raumtemp. stehen. Anschließend verdampfte man die Säure i. Vak. und dampfte den Rückstand mehrfach mit Methylenchlorid i. Vak. ab, bis beim Eindampfen eine kristallisierende Masse zurückblieb. Diese wurde in heißem Aceton aufgelöst, die Lösung filtriert und wieder eingengt. Beim Stehenlassen im Eisschrank erhielt man 210 mg (70%) des Dilactams **4** vom Schmp. 170 °C. – UV: Acylindolspektrum. – IR (KBr): Acylindol 1700, δ-Lactam 1690  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR (90 MHz,  $[D_6]DMSO$ ): Arom. H  $\tau = 1.81$  [1] m, 2.4–2.8 [3] m, 3-H 5.43 [1] s breit, Ethyl- $CH_2$

8.28 [2] q ( $J = 7.0$  Hz), Ethyl-CH<sub>3</sub> 9.04 [3] t ( $J = 7.0$  Hz). – MS (200 °C): M<sup>+</sup> 294 ME (100%), 265 (15), 237 (20), 236 (18), 225 (14), 180 (6), 170 (20), 169 (20).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.25 H<sub>2</sub>O (298.7) Ber. C 72.33 H 6.07 N 9.37 Gef. C 72.28 H 6.20 N 9.33

Das gleiche Dilactam **4**, allerdings in schlechterer Ausbeute, erhält man direkt aus dem Nitril **3**, wenn man 200 mg in einer Mischung aus 10 ml Trifluoressigsäure und 0.2 ml Wasser 24 h bei Raumtemp. stehenläßt. Nach Abdampfen i. Vak. löst man den Rückstand in Methylenchlorid und wäscht mit gesätt. Hydrogencarbonatlösung sowie mit gesätt. Natriumchloridlösung und verdampft sodann das Solvens i. Vak. Beim Anspritzen mit Aceton erhält man 20% (40 mg) **4** (Spektren- und DC-Vergleich).

*1β-Ethyl-2,3,5,6,11,11β-hexahydro-3-oxo-1H-indolizino[8,7-b]indol-1a-essigsäure-methylester (6)*: 300 mg **4**, gelöst in 20 ml absol. Methanol, versetzte man mit einer 5proz. Lösung von Natriummethylat in Methanol (20 ml) und ließ 2 h bei Raumtemp. stehen. Anschließend neutralisierte man durch Eingießen in 4 M Citronensäure und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand nahm man in Aceton/Ether auf und erhielt Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Aceton bei 136 °C schmolzen. Ausb. 300 mg (92%). – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): NH 3410, Ester 1730, δ-Lactam 1670 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): NH τ = 1.75 [1] m, arom. H 2.45 – 3.0 [4] m, 11β-H 5.30 [1] breit, OCH<sub>3</sub> 6.63 [3] s, Ethyl-CH<sub>2</sub> 8.00 [2] q ( $J = 7.5$  Hz), Ethyl-CH<sub>3</sub> 8.88 [3] t ( $J = 7.5$  Hz). – MS (160 °C): M<sup>+</sup> 326 ME (100%), 297 (12), 252 (55), 237 (52), 223 (18), 170 (34), 169 (51).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (326.4) Ber. C 69.92 H 6.79 N 8.58 Gef. C 69.62 H 6.76 N 8.57

*4,18-Seco-D-noreburnamonin-18-säure-ethylester (8a)*: 150 mg **4**, suspendiert in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid, versetzte man mit 500 mg Meerwein-Reagenz (Triethyloxonium-hexafluorophosphat). Die homogene Lösung ließ man über Nacht bei Raumtemp. stehen und fügte dann eine Mischung von 5 ml Wasser und 5 ml Methanol hinzu. Die sich trübende Lösung wurde so lange mit Methanol angespritzt, bis sie wieder homogen und klar war. Nach 10 min bei Raumtemp. goß man in 4 M Citronensäure und extrahierte die Neutralteile mit Ether. Nach Abdampfen des Solvens gewann man 40 mg **4** zurück. Die Citronensäurelösung versetzte man mit gesätt. Natriumcarbonatlösung bis zur deutlich alkalischen Reaktion, extrahierte mit Methylenchlorid und erhielt nach Abdampfen des Solvens i. Vak. 70 mg (55%) des basischen Esters **8a** vom Schmp. 115 °C (Aceton, Ether). – UV: Acylindolspektrum. – IR (KBr): NH 3330, Ester 1725, Acylindol 1690 und 1590 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Arom. H τ = 1.6 – 1.7 [1] m, 2.75 – 2.80 [3] m, 3-H 6.0 [1] m, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 6.12 [2] q ( $J = 7$  Hz), CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 8.20 [2] q ( $J = 7.5$  Hz), OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 8.90 [3] t ( $J = 7$  Hz), CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 9.02 [3] q ( $J = 7.5$  Hz). – MS (140 °C): M<sup>+</sup> 340 ME (42%), 252 (100), 238 (28), 170 (40).

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (340.4) Ber. C 70.57 H 7.11 N 8.23 Gef. C 70.44 H 7.21 N 8.29

*4-(Methoxylyl)-4,18-seco-D-noreburnamonin-18-säure-ethylester (8b)*: Die Lösung von 400 mg **8a** in 200 ml wasserfreiem Ethylenglycol-dimethylether versetzte man bei 0 °C mit einer Mischung aus 15 ml wasserfreiem Ethylenglycol-dimethylether, 5 ml wasserfreiem Pyridin und 2 ml Oxalsäure-methylester-chlorid. Anschließend fügte man noch 5 ml Pyridin hinzu und ließ 3 h bei Raumtemp. stehen. Man goß dann in eiskalte 4 M Citronensäure und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Die vereinigten Methylenchloridphasen wurden zunächst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat verdampfte man das Solvens i. Vak. und erhielt 450 mg (90%) **8b**, das nach Umkristallisieren aus Aceton/Ether bei 129 °C schmolz. – UV: Acylindolspektrum. – IR (KBr): Ester 1730, Acylindol 1700, Amid 1670 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Arom. H τ = 1.5 – 1.7 [1] m, 2.5 – 2.8 [3] m, 3-H 5.60 [1] m, OCH<sub>3</sub> 6.05 [3] s, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 6.22 [2] q

( $J = 7$  Hz),  $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$  8.20 [2] q ( $J = 7$  Hz),  $\text{OCH}_2 - \text{CH}_3$  8.91 [3] t ( $J = 7$  Hz),  $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$  [3] t ( $J = 7$  Hz). – MS (230°C):  $\text{M}^+$  426 ME (12%), 340 (100), 279 (15), 170 (14).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$  (426.5) Ber. C 64.77 H 6.15 N 6.57 Gef. C 64.78 H 6.28 N 6.32

*D-Noreburnamonin* (2): 300 mg **4** löste man in 60 ml wasserfreiem Methylenchlorid und fügte 1 g Meerwein-Reagenz hinzu (s. o.). Nach Stehenlassen bei Raumtemp. über Nacht verdampfte man das Solvens i. Vak. und nahm den Rückstand in 40 ml Isopropylalkohol auf. Bei 0°C (Eiskühlung) fügte man langsam 300 mg Natriumborant hinzu, ließ dann noch 15 min bei Raumtemp. stehen und extrahierte anschließend unter Hinzufügen von Natriumcarbonatlösung mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wusch man mit gesättigter Natriumchloridlösung, verdampfte das Solvens nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. und trennte den Rückstand durch präp. DC. Als polares Hauptprodukt erhielt man 120 mg (43%) **2** vom Schmp. 172°C. – UV: Acylindolspektrum. – IR (KBr): Acylindol 1700, 1630  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Aromat. H  $\tau = 1.7 - 1.9$  [1] m, 2.5 – 2.9 [3] m, 3-H 6.1 [1] s breit, Ethyl- $\text{CH}_2$  8.35 [2] q ( $J = 7$  Hz), Ethyl- $\text{CH}_3$  9.10 [3] t ( $J = 7$  Hz). – MS (100°C):  $\text{M}^+$  280 ME (100%), 251 (20), 224 (52), 223 (51) 180 (29), 169 (27), 168 (31).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (280.4) Ber. C 77.10 H 7.19 N 9.99 Gef. C 77.21 H 7.36 N 9.97

Als Substanz mittlerer Polarität wurde bei der präp. DC eine kristallisierte Verbindung gewonnen, die nach Schmp., IR- und NMR-Spektrum mit dem oben beschriebenen basischen Ester **8a** identisch war. Als am wenigsten polare Substanz erhielt man Kristalle vom Schmp. 113°C (Aceton/Ether), die aufgrund ihrer spektroskopischen Daten als die Dehydroverbindung **9** erkannt wurden.

*17,18-Dehydro-D-noreburnamonin* (9): UV: Acylindol. – IR (KBr): Acylindol und Olefin 1700, 1630  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Aromat. H  $\tau = 1.65 - 1.80$  [1] m, 2.5 – 2.85 [3] m, olef. H 4.12 [1] d ( $J = 4$  Hz), 5.35 [1] d ( $J = 4$  Hz), 3-H 6.00 [1] s breit, Ethyl- $\text{CH}_3$  9.05 [3] t ( $J = 7.5$  Hz). – MS (160°C):  $\text{M}^+$  278 ME (29%), 250 (100), 220 (12).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  Ber. 278.1419 Gef. 278.1419 (massenspektrometr.)

Löste man diese Verbindung in Eisessig und reduzierte dann, wie oben angegeben, mit Natriumborant, so erhielt man in quantitativer Ausb. das sehr viel polarere **2** (nach IR- und NMR-Spektren sowie DC-Verhalten).

<sup>1)</sup> XLIII. Mitteil.: *H. Ernst, E. Ottow, H.-G. Recker* und *E. Winterfeldt*, Chem. Ber. **114**, 1907 (1981), vorstehend.

<sup>2)</sup> *R. Becker, G. Benz, M. Rösner, U. Rosentreter* und *E. Winterfeldt*, Chem. Ber. **112**, 1879 (1979).

<sup>3)</sup> *E. Bölsing, F. Klatt, U. Rosentreter* und *E. Winterfeldt*, Chem. Ber. **112**, 1902 (1979).

<sup>4)</sup> *A. Buzas, J. P. Jacquet* und *G. Lavielle*, J. Org. Chem. **45**, 32 (1980).

<sup>5)</sup> *N. J. Dastoor, A. A. Gorman* und *H. Schmid*, Helv. Chim. Acta **50**, 213 (1967).

<sup>6)</sup> *H. Hammer, M. Rösner, U. Rosentreter* und *E. Winterfeldt*, Chem. Ber. **112**, 1889 (1979).

<sup>7)</sup> *R. F. Borch*, Tetrahedron Lett. **1968**, 61.

<sup>8)</sup> *H. Ernst, B. Hauser* und *E. Winterfeldt*, Chem. Ber. **114**, 1894 (1981).