

Reaktionen an Indolderivaten, XLVI¹⁾

Ein stereoselektiver Zugang zu Isoeburnamonin

Ekkehard Bölsing und Ekkehard Winterfeldt*

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

Eingegangen am 8. Oktober 1980

Aus einem Zwischenprodukt unserer Eburnamoninsynthese (**3**) wird über thermodynamische Lenkung ein stereoselektiver Zugang zu Isoeburnamonin (**2**) erschlossen. Reaktivitätsunterschiede zur natürlichen Reihe werden diskutiert.

Reactions with Indole Derivatives, XLVI¹⁾

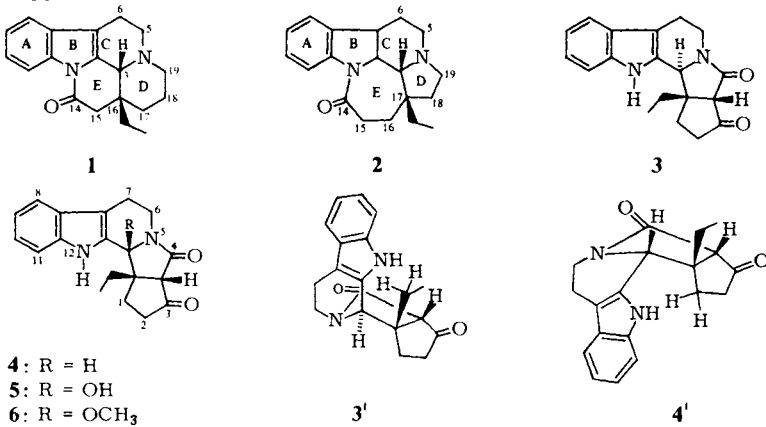
A Stereoselective Approach to Isoeburnamonine

Starting from an intermediate (**3**) of our eburnamonine synthesis a thermodynamically controlled stereoselective approach to isoeburnamonine (**2**) is presented. Changes in reactivity, compared to the natural series, are discussed.

Die interessanten physiologischen Wirkungen^{2,3,4)} der Alkaloide vom Typ des Eburnamonins (**1**) haben dazu geführt, daß neben Totalsynthesen der Naturstoffe^{5–11)} auch die Strukturvariationen dieses Alkaloidtyps studiert wurden^{12,13,14)}. Für uns bot sich die Möglichkeit zur strukturellen Variation unter Einhaltung der in den Alkaloiden auftretenden relativen Konfiguration, als wir bei synthetischen Studien in dieser Reihe die konfigurative Stabilität des Ketolactams **3** untersuchten. Ein unerwartet effizienter Epimerisierungsprozeß eröffnete dabei einen Zugang zu Isoeburnamonin (**2**), über den wir in dieser Mitteilung berichten.

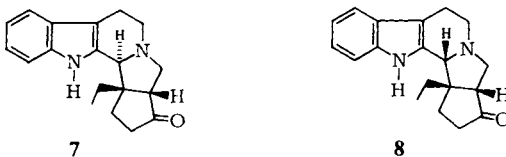
Die Darstellung der Verbindung **3** durch nucleophile Ringöffnung eines Cyclopropan-Zwischenprodukts wurde kürzlich von uns beschrieben¹⁵⁾. Hier sei nur noch einmal erwähnt, daß **3** aus einer protonenkatalysierten (KF, Eisessig) Cyclisierungsreaktion hervorgeht. Dabei wurde stets bereits begleitende Isomerisierung zu **4** registriert. Zwar konnte **4** zunächst nur in äußerst geringer Menge bei chromatographischen Auftrennungen von Restmutterlaugen entdeckt werden, doch löste dieses angesichts belegter und zweifelsfreier konfigurativer Einheitlichkeit des Ausgangsmaterials immerhin den Verdacht aus, daß **4** durch protonenkatalysierte Epimerisierung entstanden sein könnte und möglicherweise die thermodynamisch stabile Konfiguration repräsentiert. In der Tat überführt mehrtägiges Erhitzen in Eisessig unter Stickstoff das Ketolactam **3** in guter chemischer Ausbeute und mit ausgezeichneter Stereoselektivität in die Isoverbindung **4** mit *cis*-Anordnung von H und Ethyl an C-3 und C-17 (Alkaloidzählweise s. **1** bzw. **2**). Diese eindeutige Bevorzugung der Konfiguration **4** ist bemerkenswert, beruht sie doch, wie ein Studium der wahrscheinlichsten Konformationen **3'** und **4'** lehrt, le-

diglich auf der unterschiedlichen Wechselwirkung der NH-Gruppierung des Indols einmal mit einer rotationsfähigen und einmal mit einer cyclisch „zurückgebundenen“ CH₂-Gruppe.

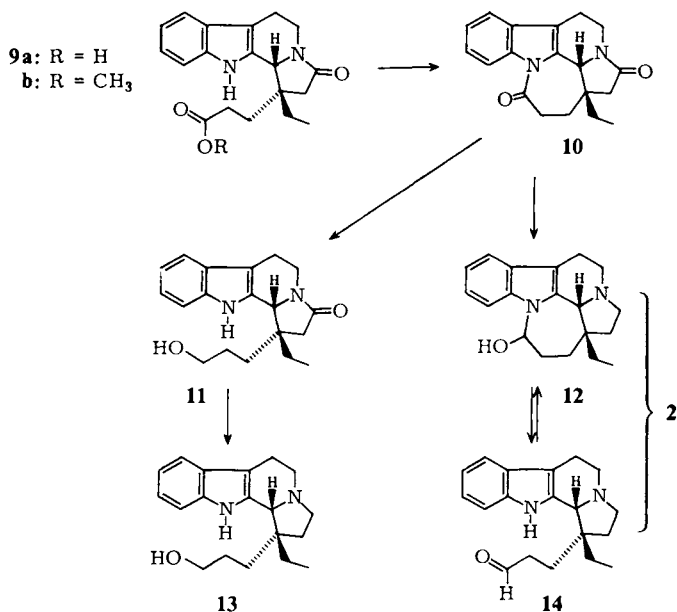


Das sorgfältige Analysieren der Mutterlaugen und die Isolierung und Reinigung der Nebenprodukte der Cyclisierungs- bzw. Epimerisierungsreaktion bescherte übrigens noch einen zweiten Weg zu **4**. Man fand nämlich das sehr polare Oxidationsprodukt **5**, das selbst bei sorgfältigem Sauerstoffausschluß in äußerst geringer Menge gebildet wird. Begast man indessen bewußt **3** oder **4** in wäßriger Trifluoressigsäure mit Sauerstoff, so wird es in guter Ausbeute als Hauptprodukt gewonnen. **5** erweist sich als recht reaktiv und geht bereits beim Umkristallisieren aus Methanol in den entsprechenden Methylether **6** über, dieser wiederum wird im sauren Medium (Eisessig) von Boranat rasch und stereoselektiv zu **4** reduziert. Präparativ ist diese Technik mit 29% jedoch ganz klar dem Isomerisierungsverfahren (65%) unterlegen.

Einen interessanten konfigurationsbedingten Reaktivitätsunterschied beobachtete man bei dem Versuch, das γ -Lactam in **4** nach Meerwein-Alkylierung durch Hydrolyse zu öffnen. Während **3** unter diesen Bedingungen problemlos den entsprechenden, basischen β -Ketoester liefert⁷⁾, übersteht **4** diese Prozedur völlig unverändert. Den Beweis dafür, daß die Schwierigkeiten tatsächlich bei der Hydrolyse, nicht aber bei der Meerwein-Alkylierung zu suchen sind, belegt das Resultat der Borch-Reduktion¹⁶⁾. So wie **3** erwartungsgemäß bei der Boranat-Reduktion der Alkoxyiminium-Zwischenstufe das Aminoketon **7** liefert, so erhielt man aus **4** ganz analog das stereoisomere Keton **8**. Die Lactam-Alkylierung muß also in beiden Fällen erfolgreich verlaufen sein. Das Scheitern der Hydrolyse ist im Falle von **4** dann wohl darauf zurückzuführen, daß dem Nucleophil der Zutritt von der Oberseite durch die Ethylgruppe – der Angriff von unten dagegen durch die gewölbte polycyclische Struktur (s. **4'**) verwehrt ist.



Keinen Unterschied zu **3** dagegen zeigt **4** in der alkalischen β -Dicarbonylspaltung. In glatter Reaktion wird die Lactamsäure **9a** erhalten, aus der bei der Diazomethanveresterung in quantitativer Ausbeute **9b** hervorgeht. Wird nun **9a** 2 h bei Raumtemperatur in Trifluoracetanhydrid stehengelassen, so isoliert man zu 97% 19-Oxoisoeburnamonin (**10**). Es sind bei diesem Cyclisierungsprozeß keine signifikanten Unterschiede gegenüber der natürlichen Reihe mit zwei Sechsringen wahrzunehmen. Bei den anschließenden Reduktionsreaktionen ist jedoch keine Übereinstimmung mehr festzustellen. Hatte beim Ketolactam **4** die Borch-Reduktion sogar noch als Kontrollprozeß für die Lactamalkylierung Verwendung finden können, so versagt sie bei **10** vollkommen, obwohl andererseits die Dilactame vom Typ **1** im Ring D ohne Schwierigkeit selektiv zu Eburnamonin reduziert werden können.



Während die Borch-Reduktion also ihren Dienst versagt, schießt Lithiumtriethylboranat, das in der Sechsringreihe rasch und mit ausgezeichneter Selektivität das Acylindol-System im Ring E zum Carbinol reduziert hatte⁷⁾, über das Ziel hinaus und erzeugt unter begleitender Ringöffnung das überreduzierte Lactamcarbinol **11**. Man ist dann nicht mehr überrascht, daß auch Alanat überreduziert, aber außerdem vermag es auch nicht zwischen den beiden Carbonylgruppen zu unterscheiden, so daß das Aminocarbinol **13** resultiert – eine Verbindung, die auch aus **11** durch Alanatreduktion gewonnen werden kann. Als ideal erweist sich einmal mehr Diisobutylaluminiumhydrid¹⁷⁾. In nahezu quantitativer Ausbeute wird Isoeburnamin (**12**) gebildet, das jedoch wegen hoher Polarität und schlechter Löslichkeit sowie der Einstellung eines Ringöffnungs-gleichgewichtes zur besseren Charakterisierung mit Collins-Reagenz¹⁸⁾ in Isoeburnamonin (**2**) übergeführt wurde.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für Sachmittel und der *Hoechst Aktiengesellschaft*, Frankfurt/M., sowie der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, für reichliche Chemikalienspenden. Für entscheidende finanzielle Förderung dieses Projekts sind wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Wi 206/33) zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Spektren, Chromatographie und Analysen wie in Lit.¹⁹⁾.

12 β -Ethyl-1,2,3 $\alpha\beta$,6,7,12,12b,12c-octahydro-*12b β -hydroxycyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]indol-3,4-dion* (**5**): 500 mg **3**¹⁵⁾ löste man in 15 ml Trifluoressigsäure und fügte 1 ml Wasser hinzu. Anschließend leitete man bei 50°C 8 h einen Sauerstoffstrom durch die Lösung, goß dann in eiskalte Natriumcarbonatlösung und extrahierte mehrfach mit Methylchlorid. Den nach dem Abdampfen des Solvens verbleibenden Rückstand filtrierte man an Kieselgel und erhielt 322 mg (53%) **5** vom Schmp. 19°C (Zers.). – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): NH 3360, Keton 1745, Lactam 1675 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): NH τ = 1.12 [1] s breit, arom. H 1.60–3.00 [4] m, OH 0.74 [1] s breit, CH₃ 9.15 [3] t (J = 7 Hz). – ¹³C-NMR (22.63 MHz, [D₆]DMSO): δ = 210.8 s, 165.3 s, 136.5 s, 132.7 s, 125.4 s, 121.7 d, 118.7 d, 118.3 d, 111.8 d, 109.5 s, 88.3 s, 62.2 d, 53.7 s, 36.7 t, 35.1 t, 28.9 t, 26.2 t, 21.0 t, 10.1 q. – MS (330°C): M⁺ = 324 ME (3%), 307 (45), 278 (52), 251 (84), 250 (100), 249 (65), 236 (35), 207 (32), 168 (36).

Für die Elementaranalyse wurde **5** aus Methanol umkristallisiert und lieferte dabei den Methyl-ether **6** vom Schmp. 149–152°C (Zers.) in quantitativer Ausbeute. – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): NH 3360, Keton 1745, Lactam 1675 cm⁻¹. – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): NH τ = 1.85 [1] s breit, arom. H 2.32–3.05 [4] m, OCH₃ 6.81 [3] s, CH₃ 8.90 [3] t (J = 7 Hz). – MS (180°C): M⁺ = 338 ME (15%), 307 (100), 251 (9), 236 (7), 200 (12), 156 (8).

C₂₀H₂₂N₂O₃ (338.4) Ber. C 70.98 H 6.55 N 8.27 Gef. C 70.64 H 6.65 N 8.12

Reduzierte man **6** (150 mg) in 3 ml Eisessig bei 0°C mit 50 mg Boranat, so erhielt man nach Alkalisieren und Extrahieren mit Methylchlorid sowie präp. DC-Trennung 39 mg (29%) kristallisiertes Ketolactam **4**, das in allen Eigenschaften mit einer früher bereiteten Probe¹⁵⁾ übereinstimmte.

12 β -Ethyl-1,3 $\alpha\beta$,4,6,7,12,12b α ,12c-octahydrocyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-on (**7**): 260 mg **3** suspendierte man in 20 ml wasserfreiem Methylchlorid und fügte 500 mg Triethyl-oxonium-hexafluorophosphat hinzu. Man ließ 2 h bei Raumtemp. stehen (ein eventuell ausfallender Niederschlag mindert die Ausb. nicht), versetzte dann mit 5 ml Isopropylalkohol, kühlte auf 0°C und gab portionsweise langsam festes Natriumborant bis zur deutlichen Farbaufhellung hinzu. Nach 5 min goß man in gesättigte, eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahierte mehrfach mit Methylchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens verbleibenden Rückstand filtrierte man an Kieselgel und erhielt in schwankenden Ausbeuten neben dem entsprechenden Carbinol das Keton **7** vom Schmp. 174–176°C (Zers.). – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): Keton 1730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): NH τ = 2.39 [1] s breit, arom. H 2.53–3.06 [4] m, CH₃ 9.09 [3] t (J = 7 Hz). – MS (180°C): M⁺ = 294 ME (8%), 293 (8), 185 (14), 184 (100), 156 (17).

C₁₉H₂₂N₂O Ber. 294.1732 Gef. 294.1731 (massenspektrometr.)

Auf die gleiche Weise gewann man *12 β -Ethyl-1,3 $\alpha\beta$,4,6,7,12,12b β ,12c*-octahydrocyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-on (**8**): Schmp. 198–201°C (Zers.). – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): Keton 1730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): NH τ = 2.29 [1] s breit, arom. H

2.45–3.00 [4] m, CH₃ 8.85 [3] t (*J* = 7 Hz). – MS (230°C): M⁺ 294 ME (28%), 293 (18), 220 (6), 186 (15), 184 (100), 182 (9), 168 (7), 156 (16).

C₁₉H₂₂N₂O Ber. 294.1732 Gef. 294.1731 (massenspektrometr.)

1β-Ethyl-2,3,5,6,11,11bβ-hexahydro-3-oxo-1H-indolizino[8,7-b]indol-1α-propansäure-methylester (9b): 150 mg **4** gab man zu einer Lösung von 1 g Natriumhydroxid in 15 ml Methanol und rührte 24 h bei Raumtemperatur. Man verdünnte dann mit Wasser und extrahierte mehrfach mit Ether, der verworfen wurde. Anschließend wurde mit fester Citronensäure angesäuert und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Den nach Eindampfen verbleibenden Rückstand veresterte man mit Diazomethan und erhielt 145 mg (87%) **9b** vom Schmp. 185°C. – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): Ester 1730, Lactam 1670 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): NH τ = 2.18 [1] s breit, arom. H 2.40–2.92 [4] m, Indolizidon-H 5.23 [1] s, OCH₃ 6.50 [3] s, CH₃ 8.85 [3] t (*J* = 7 Hz). – MS (160°C): M⁺ = 340 ME (100%), 310 (22), 308 (15), 252 (24), 236 (17), 170 (37), 169 (41), 168 (65), 144 (20), 116 (17).

C₂₀H₂₄N₂O₃ (340.4) Ber. C 70.57 H 7.11 N 8.23 Gef. C 69.67 H 7.18 N 7.99

19-Oxoisoeburnamonin (10): 300 mg **9a** beließ man in 30 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 h bei Raumtemperatur. Man verdampfte dann das Anhydrid i. Vak., dampfte den Rückstand mehrfach mit Methylenchlorid ab und kristallisierte aus Aceton. Ausb. 280 mg (97%), Schmp. 236°C. – UV: λ_{max} (lg ε) = 242 (4.3), 266 (4.1), 296 (3.8), 302 nm (3.8). – IR (KBr): Acylindol 1700, Lactam 1670 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): Arom. H τ = 1.55 [1] m, 2.52–2.83 [3] m, Indolizidon-H 5.50 [1] s, CH₂ 8.28 [2] q (*J* = 7 Hz). – MS (140°C): M⁺ = 308 ME (100%), 279 (16), 253 (25), 252 (18), 251 (18), 237 (22), 224 (11), 180 (18), 170 (42).

C₁₉H₂₀N₂O₂ · 0.5 H₂O (317.4) Ber. C 71.90 H 6.69 N 8.82 Gef. C 71.49 H 6.62 N 8.66

1β-Ethyl-1,2,5,6,11,11bβ-hexahydro-1α-(3-hydroxypropyl)-3H-indolizino[8,7-b]indol-3-on (11): 100 mg **10** in 10 ml wasserfreiem THF werden mit 0.5 ml einer 1.3 M Lösung Lithiumtriethylboranat in THF versetzt. Nach 3 h bei Raumtemp. goß man in gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach Verdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Aceton, Ausb. 68 mg (67%), Schmp. 245–247°C (Zers.). – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): OH 3500, Lactam 1669 cm⁻¹. – MS (260°C): M⁺ = 312 ME (29%), 311 (22), 298 (12), 280 (22), 279 (38), 250 (98), 249 (54), 235 (100), 207 (44), 206 (23), 184 (44), 169 (27).

Zur Charakterisierung wurde mit Acetanhydrid und einer Spur Steglich-Base das Acetat gebildet. Schmp. 154–159°C. – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): Ester 1735, Lactam 1670 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): NH τ = 1.93 [1] s breit, arom. H 2.39–2.95 [4] m, Indolizidon-H 5.25 [1] s, CH₂O 6.04–6.55 [2] m, OCCH₃ 8.34 [3] s, CH₃ 8.90 [3] t (*J* = 7 Hz). – MS (160°C): M⁺ = 354 ME (100%), 353 (17), 324 (17), 311 (11), 310 (9), 253 (21), 171 (44), 170 (73), 169 (77).

C₂₁H₂₆N₂O₃ Ber. 354.1943 Gef. 354.1943 (massenspektrometr.)

1β-Ethyl-2,3,5,6,11,11bβ-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-1α-propanol (13): 220 mg **10** reduzierte man bei 0°C in 100 ml wasserfreiem THF mit 160 mg Lithiumalanat. Nach 2 h erwärmte man auf 50°C und kühlte dann wieder ab. Langsam fügte man gesätt. Natriumcarbonatlösung hinzu, bis sich ein Niederschlag abgetrennt hatte. Man dekantierte dann vom Niederschlag, der noch zweimal mit Methylenchlorid ausgekocht wurde. Die vereinigten organischen Phasen filtrierte man, verdampfte das Solvens i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus Aceton. Ausb. 195 mg (92%), Schmp. 170°C. – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): OH 3500 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): NH τ = –0.35 [1] s breit, arom. H 2.25–3.20 [4] m, OH 5.71 [1] s breit, CH₃ 9.04 [3] t (*J* = 7 Hz). – MS (130°C): M⁺ = 298 ME (16%), 297 (8), 223 (7), 185 (13), 184 (100), 169 (6), 168 (7), 156 (11).

C₁₉H₂₆N₂O (298.4) Ber. C 76.47 H 9.38 N 8.78 Gef. C 76.20 H 9.07 N 9.21

Isoeburnamin (12): 104 mg **10** löste man in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, kühlte auf -70°C und versetzte dann langsam mit 4.6 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Cyclohexan. Man ließ auf Raumtemp. kommen, führte noch 6 h nach und goß dann auf eiskalte wäbr. Citronensäurelösung. Nach Alkalisieren mit gesätt. Natriumcarbonatlösung extrahierte man mit Methylenchlorid, verdampfte das Solvens i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus Aceton. Ausb. 93 mg (96%), Schmp. $206-209^{\circ}\text{C}$ (Zers.). – UV: Indolspektrum. – IR (KBr): OH 3600 cm^{-1} . – MS (150°C): $\text{M}^{+} = 296\text{ ME (100\%)}, 295 (77), 267 (11), 223 (15), 221 (10), 184 (15)$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (296.4) Ber. C 76.99 H 8.16 N 9.45 Gef. C 77.00 H 8.63 N 9.65

Da die Aufnahme des ^1H -NMR-Spektrums Schwierigkeiten machte, oxidierte man zu *Isoeburnamonin* (2): 30 mg des Isoeburnamins löste man in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid und fügte einen Überschuß von Collins-Reagenz¹⁸⁾ hinzu. Nach 10 min filtrierte man vom Niederschlag ab, verdampfte i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus Essigester, Ausb. 25 mg (77%), Schmp. 159°C . – UV: λ_{max} (lg ϵ) = 242 (4.3), 266 (4.1), 296 (3.8), 302 nm (3.8). – IR (KBr): Acylindol 1690 cm^{-1} . – ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3): Aromat. H $\tau = 1.60$ [1] m, 2.37–2.73 [3] m, Indolizidon-H 5.84 [1] s, CH_3 9.00 [3] t ($J = 7\text{ Hz}$). – MS (100°C): $\text{M}^{+} = 294\text{ ME (100\%)}, 292 (53), 266 (26), 239 (21), 238 (64), 237 (28), 223 (28), 180 (21)$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ Ber. 294.1732 Gef. 294.1728 (massenspektrometr.)

-
- 1) XLV. *Mitteil.: W. Benson und E. Winterfeldt, Heterocycles* (im Druck).
 - 2) *M. Arousseau, Chem. Ther.* **1971**, 221.
 - 3) *M. Arousseau, M. Dupont, C. Rondeaux und J. C. Rondeaux, Chem. Ther.* **1972**, 234.
 - 4) *L. Szporny und K. Szasz, Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **236**, 296 (1959).
 - 5) *E. Wenkert, T. Hudlicky und H. D. Hollis Showalter, J. Am. Chem. Soc.* **100**, 4893 (1978).
 - 6) *J. L. Herrmann, R. J. Cregge, J. E. Richman, G. R. Kieczkowski, S. N. Normandin, M. L. Quesada, C. L. Semmelhack, A. J. Poss und R. H. Schlessinger, J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1540 (1979).
 - 7) *E. Bölsing, F. Klatt, U. Rosentreter und E. Winterfeldt, Chem. Ber.* **112**, 1902 (1979), und hier zitierte Arbeiten.
 - 8) *S. Takano, S. Hatakeyama und K. Ogasawara, J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 68.
 - 9) *C. Szantay, L. Szabo und G. Kalas, Tetrahedron* **33**, 1803 (1977).
 - 10) *K. H. Gibson und J. E. Saxton, Tetrahedron* **33**, 833 (1977).
 - 11) *D. L. Coffen, D. A. Katonak und F. Wong, J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3966 (1974).
 - 12) *K. Ono, H. Kawakami und J. Katsube, Heterocycles* **14**, 411 (1980).
 - 13) *A. Buzas, J. P. Jacquet und G. Lavielle, J. Org. Chem.* **45**, 32 (1980).
 - 14) *M. Mailand und E. Winterfeldt, Chem. Ber.* **114**, 1926 (1981), vorstehend.
 - 15) *H. Hammer, M. Rösner, U. Rosentreter und E. Winterfeldt, Chem. Ber.* **112**, 1889 (1979).
 - 16) *R. F. Borch, Tetrahedron Lett.* **1968**, 61.
 - 17) *E. Winterfeldt, Synthesis* **1975**, 617.
 - 18) *J. C. Collins, Tetrahedron Lett.* **1968**, 3363.
 - 19) *H. Ernst, B. Hauser und E. Winterfeldt, Chem. Ber.* **114**, 1894 (1981).