

59. Ein alternativer Zugang zum PQQ-Triester

von Dieter Sicker, Ekkehard Stehfest und Horst Wilde

Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig, Talstrasse 35, D-04103 Leipzig

und Pierre Martin*

Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

Herrn Professor Siegfried Hauptmann zum 65. Geburtstag gewidmet

(21.II.96)

An Alternative Approach to the PQQ-Triester

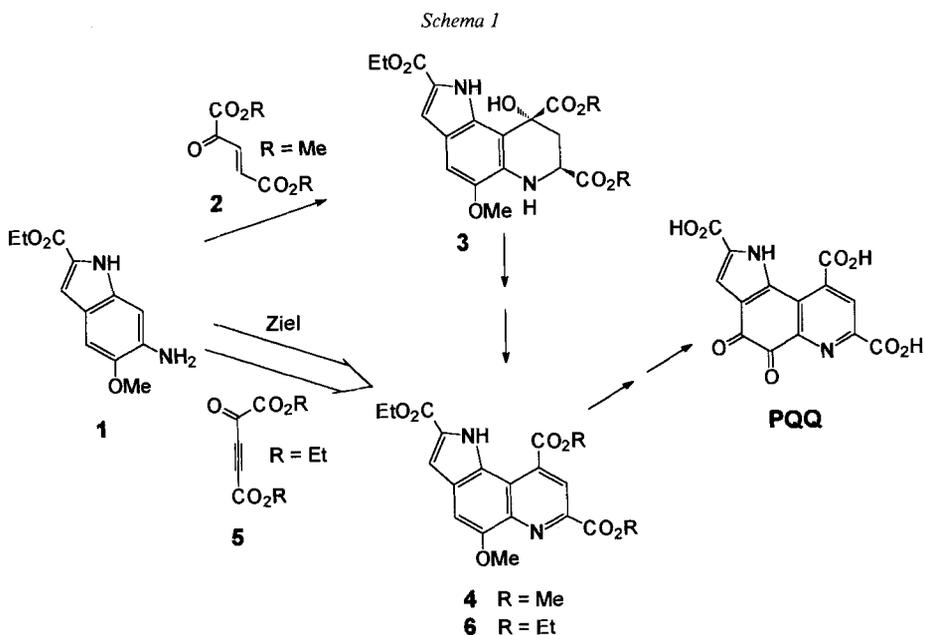
A novel approach to triethyl 5-methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]quinoline-2,7,9-tricarboxylate (**6**), a close precursor of the redox cofactor PQQ of bacterial dehydrogenases, is described. Diethyl 2-oxopent-3-ynedioate (**5**) was used as building block for the annelation of the quinoline unit. The annelation proceeds in two steps *via* the diastereoselective formation of diethyl (*Z*)-4-[2-(ethoxycarbonyl)-5-methoxyindol-6-yl]amino}-2-oxopent-3-enedioate ((*Z*)-**7**) followed by acid-catalyzed cyclocondensation.

1. Einleitung. – Die Trisäure PQQ (= Pyrrolo Quinoline Quinone, 4,5-Dihydro-4,5-dioxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure) [1] ist der organische Redox-Co-faktor in sogenannten Chinoproteinen [2]. PQQ stimuliert das Bakterienwachstum [3]. Es soll auch für den Säuger Vitamin-Eigenschaften besitzen [4]. Weiterhin hemmen PQQ und seine Triester die reversen Transkriptasen (incl. HIV-1) [5], die Aldolase-Reduktase [6] und die Testosteron-5 α -Reduktase [7]. Von den sechs beschriebenen Synthesen [8–13] für PQQ erwies sich die von Corey und Tramontano [8] als ausbaufähig bis in den kg-Maßstab [14]. Darüberhinaus beschrieb Martin einen einfachen Zugang zu PQQ über eine alternative Indolisierung [15] und die Synthese der Furo- und Thieno-Analogen von PQQ-Triester [16].

Den Schlüsselschritt der effizientesten bisher bekannten PQQ-Synthese [14] stellt die diastereoselektive Doebner-van-Miller-Reaktion von 6-Amino-2-methoxyindol-2-carbonsäure-ethylester (**1**) mit (*E*)-2-Oxoglutaconsäure-dimethylester (**2**) dar, die zu *cis*-6,7,8,9-Tetrahydro-9-hydroxy-5-methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-2-ethyl-7,9-dimethylester (**3**) führt (*Schema 1*). Der in CH₂Cl₂ gelöste Ester **3** konnte dann durch Dehydratisierung und Oxidation in Gegenwart von Cu(OAc)₂, HCl-Gas und Luft-O₂ zum PQQ-Triester **4** aromatisiert werden, aus dem PQQ über zwei Stufen zugänglich ist.

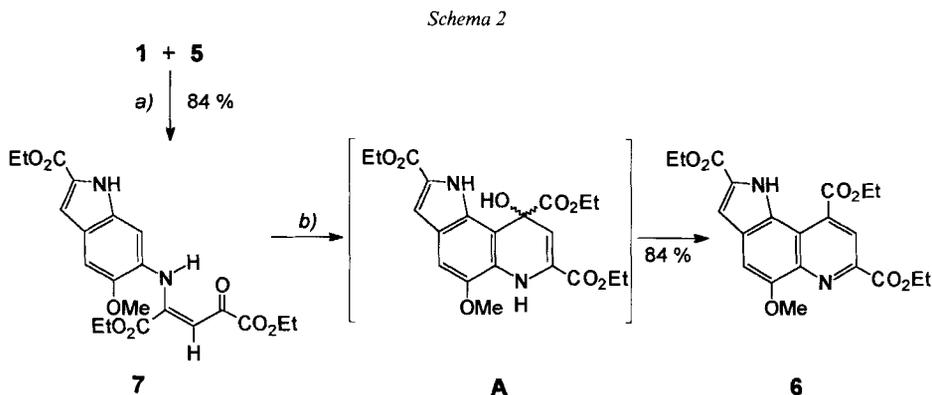
Aufgrund der interessanten Eigenschaften von PQQ sind PQQ-Triester als dessen Vorläufer daher auch weiterhin ein lohnendes Ziel der Naturstoffsynthese.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass ein Triester der 5-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure durch eine alternative Annelierung zugänglich ist, die vom kürzlich durch uns beschriebenen Baustein 2-Oxopent-3-indisäure-diethylester (**5**) [17] Gebrauch macht.



2. Resultate. – Wir suchten nach einer Synthese ohne den Oxidationsschritt. Einen geeigneten alternativen Zugang sollte die Einführung des 2-Oxopent-3-indisäure-diethylesters (5) anstelle des 2-Oxoalkens 2 in die Annelierungsreaktion mit dem Amino-indol 1 bieten. Offen blieb zunächst, ob 1 und 5 in einer Addition-Cyclisierung-Dehydratisierung-Sequenz direkt zum analogen PQQ-Triester 6 reagieren würden, oder ob ein isolierbares Enamin als Addukt resultierte, das noch cyclisiert werden müsste.

Um dies zu klären, setzten wir einer Lösung von 1 in CH_2Cl_2 den 2-Oxopentindiester 5 zu. In einer raschen, exothermen Reaktion wurde nur ein Produkt 7 gebildet (Schema 2), dessen Konstitution NMR-spektroskopisch aufgeklärt wurde. Eine spontane Cycli-



a) CH_2Cl_2 , RT. b) Toluol, TsOH (kat.), Rückfluss.

sierung unter Bildung eines 1,4-Dihydropyridin- oder Pyridin-Systems beobachteten wir nicht. Die Verbindung **7** erwies sich als ein Addukt aus **1** und **5**. Zunächst ist aus dem olefinischen Signal bei 6,45 ppm für H–C(3) im ^1H -NMR-Spektrum von **7** und aus dem Auftreten olefinischer Resonanzen im ^{13}C -NMR-Spektrum (95,9 ppm für C(3) und 153,2 für C(4)) zu entnehmen, dass die NH_2 -Gruppe von **1** regioselektiv an C(4) und nicht an der 2-Carbonyl-Gruppe von **5** angegriffen hat. Diese Regioselektivität wird verständlich, wendet man auf **5** das Ethinylogie-Konzept an. Da das Addukt **7** in DC-reiner Form vorliegt, muss eine diastereoselektive Addition erfolgt sein. Aus der vergleichbaren Literatur ist die *trans*-Addition von Anilin an Acetylendicarbonsäure-dimethylester unter Bildung des Fumarsäure-Derivates bekannt [18].

Der spektroskopische Nachweis, ob **7** in der (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration vorliegt, wurde über die Auswertung von NOE-Experimenten, den Wert für die chemische Verschiebung des H–N(4)-Protons und ein IR-Verdünnungsexperiment angetreten. Es ist aus sterischen Gründen unzweifelhaft, dass ein NOE, der aufgrund der räumlichen Nachbarschaft des olefinischen H–C(3) zum aromatischen H–C(7) zustande käme, nur in der (*E*)-Konfiguration von **7** auftreten könnte. Für die (*Z*)-Konfiguration ist eine derartige Wechselwirkung über den Raum vom Molekülbau her unmöglich. Tatsächlich sind im NOESY-Spektrum von **7** eine Reihe NOEs zu beobachten, jedoch nicht die obige Wechselwirkung. Daraus resultiert ein erster Hinweis auf das Vorliegen der (*Z*)-Konfiguration. Er wird gestützt durch die chemische Verschiebung für das H–N(4)-Proton (12,18 ppm in CDCl_3) der Enamin-Substruktur. Es ist im Vergleich zum H–N(1')-Proton des Indol-Teils (9,84 ppm) stark tieffeldverschoben. Ursache dafür ist die Einbeziehung der Enamino-HN-Gruppe in eine intramolekulare H-Brückenbindung zur 2-Carbonyl-Gruppe als H-Akzeptor. Das ist aber wieder allein bei der (*Z*)-Konfiguration möglich. Der beobachtete Tieffeld-Wert für die chemische Verschiebung von H–N(4) steht in sehr guter Übereinstimmung mit von uns früher gefundenen Werten für ähnliche NH-Funktionen [19], die Teil einer intramolekularen H-Brücke sind. Schliesslich zeigten auch IR-Spektren einer Verdünnungsreihe des Addukts **7** in CHCl_3 keine Effekte, die auf das Vorliegen einer für die (*E*)-Form zu erwartenden intermolekularen H-Brückenbindung hinweisen würden. Damit ist gesichert, dass **7** als (*Z*)-Isomer diastereoselektiv durch *trans*-Addition von **1** an **5** gebildet wurde.

Für den Ringschluss von **7** zum Triester **6** ist die (*Z*)-Form zwar bereits die stereochemisch geeignete, allerdings vermindert der Vinylogie-Effekt die Elektrophilie der 2-Carbonyl-Gruppe, so dass ein spontaner Ringschluss ausbleibt. Unter saurer Katalyse erfolgte jedoch in siedendem Toluol eine langsame Cyclisierung zu **6**. Es ist wahrscheinlich, dass diese als Tandem-Reaktion abläuft, die aus einem nucleophilen Angriff von C(7') auf das electrophile C(2) unter Bildung eines Intermediats **A**, gefolgt von dessen Dehydratisierung, besteht.

3. Zusammenfassung. – Ein alternativer Zugang zum PQQ-Triester **6** wurde beschrieben. Er nutzt 2-Oxopent-3-indisäure-diethylester (**5**) als neuen Baustein für die Annelierung des Chinolin-Teils in **6**. Vergleicht man die Synthesewege von **1** zu **6** und von **1** zu **4** [14], so zeigt sich, dass sie hinsichtlich Anzahl der Stufen (2 vs. 2) und Ausbeute (71 vs. 70%) von vergleichbarer Güte sind. Die erste Anwendung von **5** in der Naturstoffsynthese motiviert unsere gegenwärtigen Arbeiten zur Synthese von **5** in grösserem Maßstab.

Wir danken Herrn Dr. L. Hennig für die Aufnahme der NMR-Spektren. E. S. ist Herrn Dr. T. Blitze für hilfreiche Diskussionen zur Präparation des Oxoalkins dankbar. Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die finanzielle Förderung der Arbeiten gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp. (korrigiert): Boetius-Mikroheiztisch. Elementaranalysen: Heraeus CNH-OS Rapid-Analysator. UV/VIS-Spektren: Spektrometer Beckmann DU 650. IR-Spektren: Spektrometer M-80 Carl Zeiss Jena. NMR-Spektren: Varian Gemini 200 (^1H : 199,975 MHz; ^{13}C : 50,289 MHz; interner Standard Hexamethyldisiloxan). EI-MS bei 70 eV: Finnigan MAT 212. Nach der Literatur wurden die Edukte **1** [14] und **5** [17] hergestellt.

(Z)-4-{[2-(Ethoxycarbonyl)-5-methoxyindol-6-yl]amino}-2-oxopent-3-endisäure-diethylester (**7**). Zu einer Suspension von 470 mg (2,0 mmol) **1** in 5 ml CH_2Cl_2 wird bei 20° in 5 min eine Lsg. von 396 mg (2,0 mmol) **5** in 2 ml CH_2Cl_2 getropft. In einer raschen, exothermen Reaktion entsteht eine rote Lsg. Man rührt 8 h bei RT. und zieht das Solvens i. V. ab. Das verbleibende rote Öl wird mit CH_2Cl_2 /Petrolether 1:2 (v/v) zur Kristallisation gebracht: 723 mg (84%) reines **7**. Rote Kristalle. Schmp. 161–163°. IR (KBr): 3340, 3000, 2850, 1740, 1690. UV/VIS (CHCl_3): λ_{max} 412 nm ($\lg \epsilon_{\text{max}}$ 4,48). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,13 (t, MeCH₂); 1,38 (t, MeCH₂); 1,41 (t, MeCH₂); 3,83 (s, MeO); 4,21 (q, MeCH₂); 4,34 (q, MeCH₂); 4,41 (q, MeCH₂); 6,45 (s, H–C(3)); 7,06 (s, H–C(4')); 7,07 (s, H–C(7')); 7,12 (s, H–C(3')); 9,84 (s, H–N(1')); 12,18 (s, H–N(4')). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 180,8 (CO); 163,9, 163,0, 162,6 (3 COO); 153,2 (C(4)); 147,7, 132,2, 128,7, 127,9, 125,9 (5 arom. C); 108,7 (C(3')); 105,6 (C(7')); 102,8 (C(4')); 95,9 (C(3)); 62,9 (CH₂O); 62,7 (CH₂O); 61,7 (CH₂O); 56,3 (MeO); 14,9 (Me); 14,6 (Me); 14,2 (Me). NOESY (CHCl_3): NOEs zwischen 1,13/4,21; 1,38/4,41; 3,83/7,06; 7,07/9,84. MS: 432 (97, M⁺), 360 (78), 331 (18), 313 (55), 285 (100), 271 (18), 239 (58), 212 (55), 114 (24), 84 (32). Anal. ber. für C₂₁H₂₄N₂O₈ (432,43): C 58,33, H 5,59, N 6,48; gef.: C 58,03, H 5,50, N 6,54.

5-Methoxy-1H-pyrrolol[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-triethylester (**6**). Eine Suspension von 100 mg (0,23 mmol) **7** in 5 ml Toluol, das 5 mg (0,023 mmol) TsOH enthielt, wird 14 h unter Rückfluss gerührt (Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels TLC). Nach vollendeter Umsetzung wird die erhaltene Lsg. vereinigt mit einem Extrakt von 100 ml AcOEt, mit dessen Hilfe an der Kolbenwand befindliches Material aufgelöst wird. Die vereinigten org. Phasen werden mit 4 × 25 ml H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. V. eingedampft. Das verbleibende rote Öl wird chromatographiert (Merck Kieselgel 60 (0,063–0,2 mm), Toluol/AcOEt 1:1 (v/v)): 81 mg (84%) reines **6** als orangefarbenes Öl, das sich aus EtOH kristallisiert. Orange Kristalle. Schmp. 127°. IR (KBr): 3450, 2940, 1710. UV/VIS (CHCl_3): λ_{max} 362 nm ($\lg \epsilon_{\text{max}}$ 4,56). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,45 (t, MeCH₂); 1,52 (t, MeCH₂); 1,54 (t, MeCH₂); 4,10 (s, MeO); 4,45 (q, MeCH₂); 4,57 (q, MeCH₂); 4,64 (q, MeCH₂); 7,27 (s, H–C(3)); 7,31 (s, H–C(4)); 8,90 (s, H–C(8)), 12,12 (s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 168,8, 165,5, 161,6 (3 COO); 151,2 (C(7)); 144,6 (C(5)); 142,6 (C(2)), 133,1 (C(9)); 128,7 (C(5a)); 127,9 (C(9b)); 124,6 (C(9a)); 124,4 (C(8)); 117,7 (C(3a)); 109,1 (C(3)); 103,4 (C(4)); 63,8 (CH₂O); 63,0 (CH₂O); 61,6 (CH₂O); 56,8 (MeO); 14,9 (Me); 14,8 (Me); 14,6 (Me). MS: 414 (27, M⁺), 385 (93), 339 (100), 311 (15), 293 (21), 236 (11), 166 (13), 111 (21), 97 (32), 83 (31). Anal. ber. für C₂₁H₂₂N₂O₇ (414,41): C 60,86, H 5,35, N 6,76; gef.: C 61,23, H 5,61, N 6,37.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. A. Salisbury, H. S. Forrest, W. B. T. Cruse, *Nature (London)* **1979**, 280, 843.
- [2] J. A. Duine, J. A. Jongejan, *Vitam. Horm.* **1989**, 45, 223.
- [3] M. Ameyama, E. Shinagawa, K. Matsuskita, O. Adachi, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 699.
- [4] a) J. Killgore, C. Schmidt, L. Duick, N. R. Chapman, D. Trinker, K. Reiser, M. Melko, D. Hyde, R. B. Rucker, *Science* **1989**, 245, 850; b) C. Smidt, F. Steinberg, R. B. Rucker *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1991**, 197, 19.
- [5] Y. Narutomi, M. Katsumata, Y. Osawa, S. Uchikuga, *Sogo Pharmaceutical Comp.*, Eur. Pat. 262345, 6. 8. 1987.
- [6] T. Urakami, M. Oda, C. Itoh, H. Kobayashi, T. Nagai, K. Sugamura, *Mitsubishi Gas Chemical Comp.*, Eur. Pat. 429331A1, 8. 11. 1990.
- [7] Y. Narutomi, M. Katsumata, Y. Osawa, K. Hattori, *Sogo Pharmaceutical Comp.*, Jap. Pat. 1305016, 10. 6. 1988.
- [8] E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5599.

- [9] A. R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *Tetrahedron* **1986**, *43*, 3259.
- [10] a) J. B. Hendrickson, J. G. deVries, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1148; b) *ibid.* **1985**, *50*, 1688.
- [11] a) J. G. Gainor, S. R. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4317; b) *ibid.* **1982**, *47*, 2833.
- [12] G. Büchi, J. H. Botkin, G. C. M. Lee, K. Yakushijin, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5555.
- [13] J. A. Jongejean, R. B. Bezemer, J. A. Duine, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3709.
- [14] P. Martin, E. Steiner, K. Auer, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1667.
- [15] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 988.
- [16] P. Martin, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 100.
- [17] T. Blitzke, D. Sicker, H. Wilde, *Synthesis* **1995**, 236.
- [18] R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl, H. Huber, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2526.
- [19] a) H. Schwesinger, A. Dalski, D. Sicker, H. Wilde, G. Mann, *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 257;
b) H. Schwesinger, D. Sicker, H. Wilde, *Pharmazie* **1992**, *47*, 60; c) M. Khodja, H. Schwesinger, D. Sicker, H. Wilde, *Heterocycles* **1994**, *37*, 401.