

# NACHBARGRUPPENEFFEKT BEI DER BILDUNG VON RING-KETTEN-TAUTOMEREN O-ANALOGEN DES ECHIBOLINS<sup>1</sup>

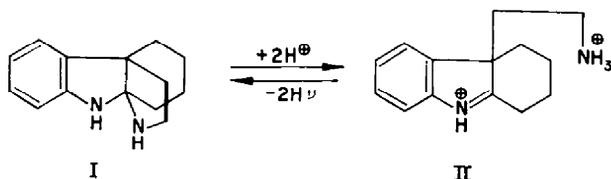
## BEITRAG ZUR CHEMIE DES ECHITAMINS

H. FRITZ und O. FISCHER  
 Institut für Organische Chemie der Universität  
 Frankfurt am Main

(Received 6th May 1964)

**Zusammenfassung**—Es wird die Darstellung von zwei heterocyclischen Basen (VI und XI) beschrieben. VI stellt das Grundgerüst des de-N-Echitinolids-A dar, eines Derivats des Echitamins. Bei der Salzbildung findet bei VI und XI eine Ringöffnung statt; in alkalischer Lösung werden die ringtautomeren Basen zurück gebildet.

IN einer vorhergehenden Mitteilung<sup>2</sup> haben wir die Synthese des Grundgerüsts (I) des Alkaloids Echitamin<sup>3</sup> beschrieben. Für die Verbindung I, die mit systematischem Namen als 1,2,3,4-Tetrahydro-4a,9a-iminoäthano-carbazol zu bezeichnen ist, wurde von uns der Trivialname Echibolin vorgeschlagen. Eine besondere Eigenschaft des Echibolins ist die im Formelschema I  $\rightleftharpoons$  II dargestellte pH-Abhängigkeit seiner Konstitution. Nachfolgend beschreiben wir die Darstellung von zwei O-Analogen des Echibolins, die auf pH-Änderungen in gleicher Weise reagieren.



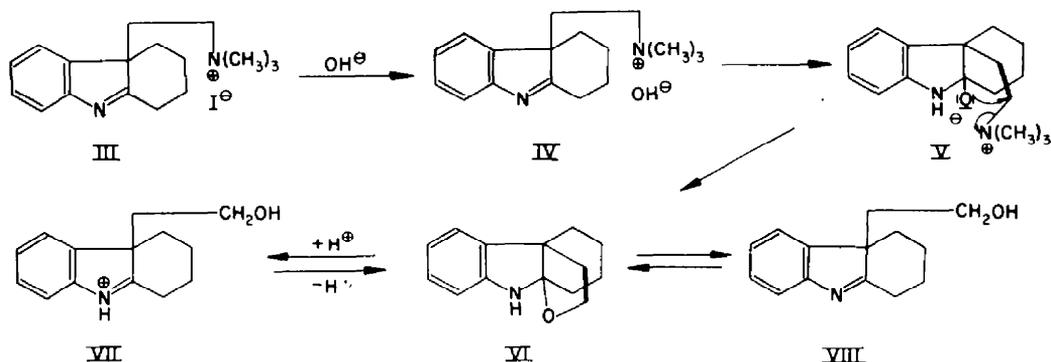
Das 4a,9a-Epoxyäthano-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (VI) entsteht in einer Ausbeute von 85%, wenn man die Lösung des Trimetho-Salzes III<sup>2</sup> über die OH-Form eines Anionenaustauschers schickt und den nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibenden Rückstand 48 Stunden auf 60° erhitzt. Die Bildung der Base VI ist hierbei wie folgt zu interpretieren.

Unter Einwirkung von OH-Ionen geht IV intermediär in das Zwitterion V über, welches sich in einer typischen Nachbargruppenreaktion unter Abspaltung von Trimethylamin in den cyclischen Äther VI umwandelt. Abgesehen von den korrekten Werten der Elementaranalyse, ergibt sich die Konstitution VI aus dem Protonenresonanzspektrum (Abb. 1): Das Gesamtintegral bestätigt, unter Berücksichtigung

<sup>1</sup> Synthetische Versuche in der Reihe der Indolalkaloide IV; III. Mitteilung: H. Fritz und O. Fischer, *Tetrahedron* **20**, 1737 (1964).

<sup>2</sup> siehe 1, III. Mitteilung.

<sup>3</sup> J. A. Hamilton, T. A. Hamor, J. Monteath Robertson und G. A. Sim, *Proc. Chem. Soc.* 63 (1961).



der geringfügigen Aufwärtsdrift des Schreibers, die Anwesenheit der in VI vorhandenen 17 Protonen. Um  $6,3 \tau$  ist ein Multiplett gruppiert, dessen Integral 2 Protonen anzeigt, die an einem mit Sauerstoff verbundenen C-Atom stehen. Die komplexe Form dieses 2-Protonenmultipletts beweist das Vorliegen des fünfgliedrigen Sauerstoffrings, der gewinkelt über dem sechsgliedrigen Ring des Carbazolsystems liegt. Diese Anordnung des Tetrahydrofuranrings bedingt, dass seine mit dem gleichen C-Atom verknüpften Protonen nicht mehr äquivalent sind, sondern AB-Systeme darstellen, wobei A und B mit den beiden benachbarten Protonen D und E in verschiedenem Ausmass koppeln können, wodurch ein lienienreiches Multiplett resultiert. Bei  $5,45 \tau$  tritt relativ scharf das 1-Protonensignal der NH-Funktion auf; von  $7,7$  bis  $8,8 \tau$  liegen die übrigen Protonensignale der gesättigten Ringe; die besondere Struktur dieser Signalgruppe wird wiederum durch die ausgeprägte Nichtäquivalenz der  $CH_2$ -Ring-Protonen verursacht.

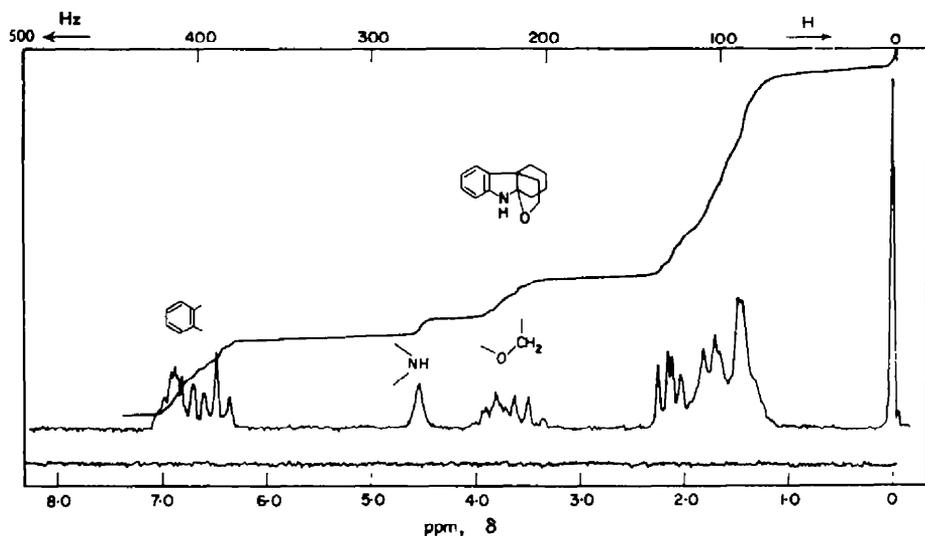


Abb. 1. Protonenresonanzspektrum von VI in  $CCl_4$  (60 mg in 0.6 ccm)  
Eichstandard: Tetramethylsilan.

Die Verbindung VI, das O-Analoge des Echibolins (I), addiert trotz seiner carbinolaminartigen Struktur leicht ein Proton, wobei unter Ringöffnung Salz VII gebildet wird, welches sich von der Ketten-tautomeren Form VIII ableitet. Diese Reaktion ist reversibel und kann leicht durch die charakteristischen Änderungen der UV-Spektren (Abbild. 2) erkannt und verfolgt werden. In n-Hexan zeigt VI ein reines Indolinspektrum (Abbild. 2, Kurve 3), wie es für die Konstitution VI zu erwarten ist. In Methanol und methanolischer Natronlauge (Abbild. 2, Kurve 2 und 4) sind dagegen die Indolinmaxima verbreitert, wobei die Absorption des längerwelligeren Maximums deutlich kleiner, am Minimum hingegen stark vergrößert ist. Da Indolenine vom Typ VIII ein Maximum bei 255 m $\mu$  zeigen, können die in methanolischer Lösung erhaltenen Kurven 2 und 4 als Superpositionskurven der Strukturen VI und VIII gedeutet werden, wodurch nachgewiesen ist, dass in methanolischer Lösung, bei den zur UV-Messung angewandten Konzentrationen, ein Gemisch der Ring-Ketten-Tautomeren VI und VIII vorliegt. Die in saurer Lösung erhältliche Absorptionskurve (Abbild. 2, Kurve 1) beweist, dass bei der Salzbildung VI in die geöffnete Form VII übergeht, da der Kurvenverlauf für ein Indoleniniumsalz charakteristisch ist.<sup>2</sup>

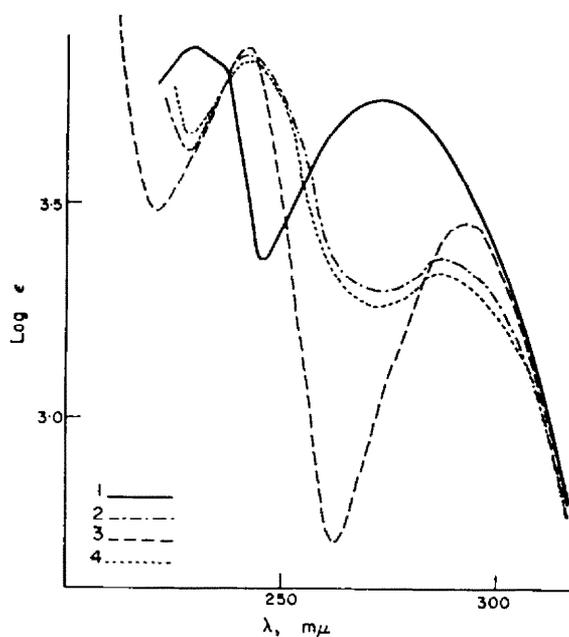
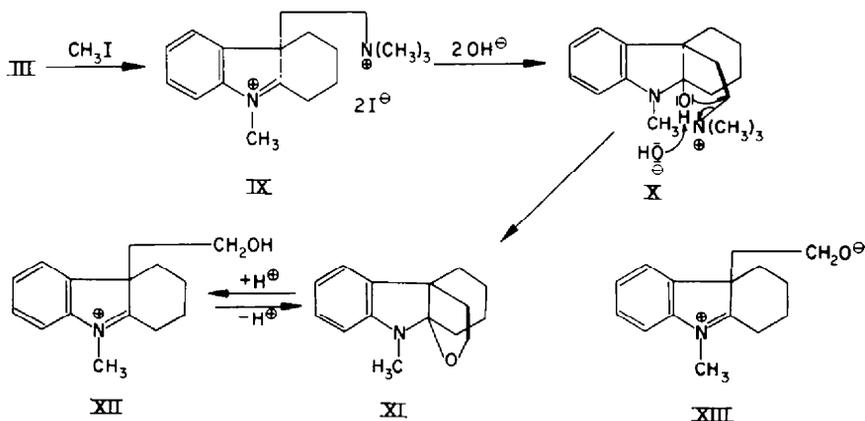


ABB. 2. UV-Spektren von VI

- 1: 0.715 mg in 25 ccm 0.1N HCl (90% Methanol enthaltend)
- 2: 0.561 mg in 25 ccm 0.1N NaOH (90% Methanol enthaltend)
- 3: 0.640 mg in 25 ccm n-Hexan
- 4: 0.561 mg in 25 ccm Methanol

Das N-Methyl-Derivat der Base VI, die Verbindung XI, wird erhalten, wenn man zunächst das N(b)-Trimetho-jodid III zum diquartären Salz IX methyliert und dieses analog wie III weiterbehandelt. Während zur Abspaltung von Trimethylamin bei der Darstellung von VI längeres Erhitzen nach dem Ionenaustausch nötig ist, setzt die



Eliminierung von Trimethylamin mit bemerkenswerter Leichtigkeit sofort nach der Überführung von IX in die Pseudobase X ein, und zwar schon bei Raumtemperatur. Ohne Zweifel beruht die unterschiedliche Geschwindigkeit der Trimethylaminabspaltung auf der Bildungstendenz der als Zwischenprodukte auftretenden Carbinolamine V und X, von denen X als Pseudobase von IX sofort im alkalischen Medium gebildet wird, V aber offenbar nur langsam über das Ammoniumhydroxyd IV entsteht.

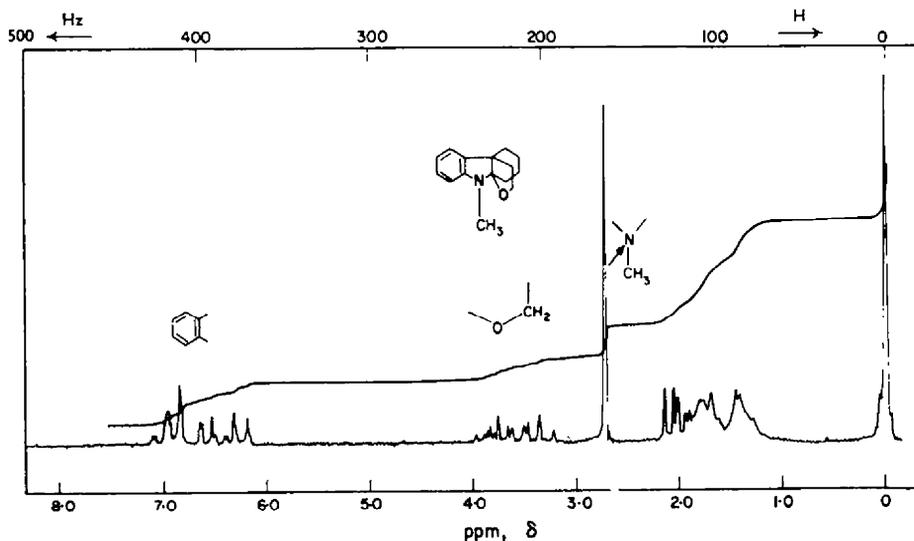


ABB. 3. Protonenresonanzspektrum von XI in  $\text{CCl}_4$  (150 mg in 0,8 cm)  
Eichstandard: Tetramethylsilan

Dass die neue aus IX gewonnene sauerstoffhaltige Base in fester Form und in neutraler Lösung die Konstitution XI besitzt, geht klar aus ihrem Protonenresonanzspektrum (Abbild. 3) hervor. Das Gesamtintegral zeigt der Summenformel von XI entsprechend 19 Protonen an. Bei 7,30  $\tau$  liegt das 3-Protonen-Singulett der N-Methylgruppe. Um 6,5  $\tau$  ist das 2-Protonenmultiplett der O—CH<sub>2</sub>—Gruppe des

Sauerstoffrings gruppiert. Von den 16 Signalen, die von dem AB-System dieser O—CH<sub>2</sub>—Protonen bei verschiedener Kopplung mit den benachbarten Protonen B und C nach der 1. Ordnung zu erwarten sind, treten 12 auf, woraus die tetracyclische Struktur der Verbindung XI folgt. Das von 7,7 bis 8,8  $\tau$  sich erstreckende Multiplett der restlichen Protonen der gesättigten Ringe entspricht in seiner Kontur dem der Base VI. Besonders auffällig ist das bei relativ hohen Feldstärken liegende weit auseinandergesogene Multiplett der Aromatenprotonen, das in ähnlicher Form auch Substanz VI zeigt, aus welchem eine hohe Asymmetrie in der Nähe des Benzolkerns und eine starke Abschirmung dieser Protonen abgelesen werden kann.

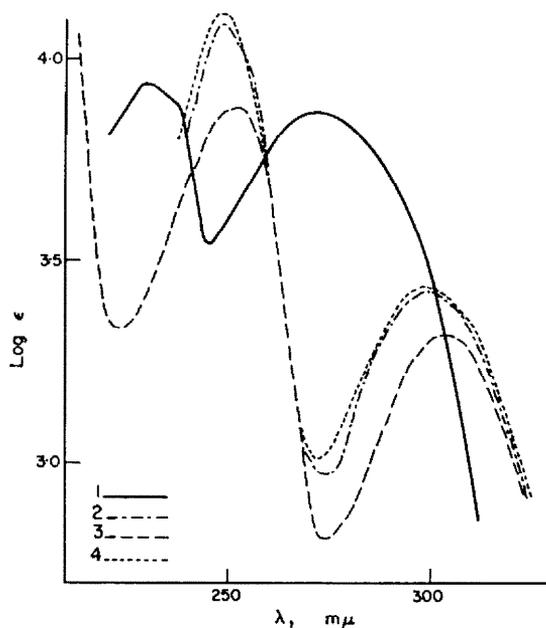


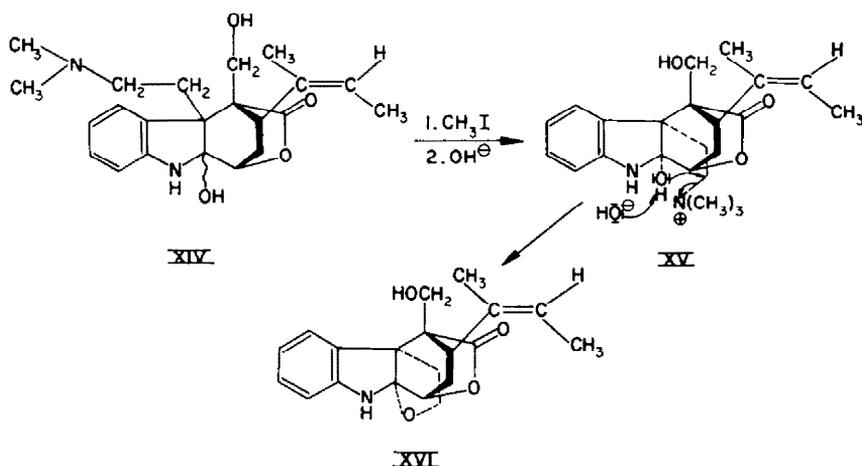
ABB. 4. UV-Spektren von XI

- 1: 0·575 mg in 25 ccm 0·1N HCl (90% Methanol enthaltend)
- 2: 0·681 mg in 25 ccm Methanol.
- 3: 0·531 mg in 25 ccm n-Hexan
- 4: 0·609 mg in 25 ccm 0·1N NaOH (90% Methanol enthaltend)

Wie aus dem UV-Spektrum der N-methylierten Base XI hervorgeht (Abbild. 4, Kurve 1) findet beim Ansäuern, wie bei VI, eine Ringöffnung zum Indoleniniumsalz XII statt. Diese Konstitutionsänderung gibt sich auch deutlich im Protonenresonanzspektrum des Hydrochlorids von XI (gemessen in D<sub>2</sub>O) zu erkennen. In diesem ist das 3-Protonensignal, wie es für die N-Methylindoleniniumgruppe zu erwarten ist, nach 6,0  $\tau$  (bezogen auf DOH = 4,95  $\tau$ ), also um 1,3  $\tau$  im Vergleich zu XI nach niederen Feldstärken verschoben, ausserdem geht das für die tetracyclische Struktur XI typische Bild der Multiplettstruktur zwischen 7,7 und 8,8  $\tau$  vollkommen verloren. In n-Hexan, Methanol und methanolischer Lauge zeigt XI im Ultravioletten Indolinspektren (Abbild. 4, Kurven 2,3 und 4), die mit der tetracyclischen Struktur in Einklang sind. Die in methanolischer Lösung erhaltenen Spektren (Kurven 2 und 4) sind gegen das Spektrum in n-Hexan geringfügig hypsochrom verschoben und zeigen

an den Maxima und Minima erhöhte Absorptionen. Der Gesamtverlauf aller drei Indolinspektren stimmt jedoch recht gut überein, woraus folgt, dass die tautomere Form XIII, wenn überhaupt, dann nur in geringer Konzentration anwesend sein kann.

Die Base VI stellt das Grundgerüst des de-N-Echitinolids-A (XVI) dar, eines Abbauprodukts des Echitamins, welches aus der "Hofman-Base-A" und der "isomeren Base-B" (XIV) durch Methylierung und erneutem "Hofmannschen-Abbau" entsteht<sup>4</sup>. Für die Bildung des de-N-Echitinolids aus der Hofmann-Base-B stellt der oben formulierte Übergang von III über V nach VI die korrekte Modellreaktion dar, so dass die Umwandlung des Methojodids der "isomeren Hofmann-Base-B" in das de-N-Echitinolid-A als XIV → XV → XVI zu formulieren ist.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*4a,9a-Epoxyäthano-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol* (VI). Trimethojodid III (3g) wird in 300 ccm Wasser gelöst. Die Lösung schickt man über einen Anionenaustauscher in der OH-Form (Dowex-2, Säulendurchmesser 2.5 cm, Füllhöhe 40 cm). Man wäscht mit 200 ccm Wasser nach und dampft die wässrige Lösung i. Vak. bei 45° ein. Der feste Rückstand wird 48 Stdn. auf 60° erhitzt. Während dieser Zeit findet Abspaltung von Trimethylamin statt (als Hydrochlorid IR-spektroskopisch identifiziert). Nach beendeter Aminentwicklung, erkenntlich am Geruch, wird der erkaltete Rückstand mehrfach mit je 100 ccm absol. Äther ausgekocht. Die vereinigten Ätherauszüge werden eingedampft, und der trockene Rückstand wird aus Methanol-Wasser umkristallisiert.  $R_f(\text{H}) - 0.88^{\circ}$ ; Orangefärbung beim Besprühen mit Cerisulfatlösung. Schmp. 79–81°; Ausbeute 85% d. Th.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$  (215.3); Ber: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51; Gef.: C, 77.76; H, 7.52; N, 6.69%. Die Analysenprobe wurde bei 50° i. Hochvak. gerocknet.

*N(a)-Methyl-N(b)-trimethyl-chano-echibolinium-dijodid* (IX).<sup>6</sup> Verbindung III (5g) wird in 150

<sup>4</sup> A. J. Birch, H. Hodson, B. Moore und G. F. Smith, *Proc. Chem. Soc.* 62 (1961). Bei der in dieser Publikation angegebenen Formel V für die "isomere Hofmann-Base-B" fehlt zwischen dem b-Stickstoff und der  $\beta$ -Position des Indolteils die Gruppierung  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ .

<sup>6</sup> Absteigende Papierchromatographie mit Laufmittel H (Gemisch aus 75 ccm sek. Butanol, 15 ccm Ameisensäure und 10 ccm Wasser).

<sup>8</sup> Zur Nomenklatur vergl. 2.

ccm absol. Methanol gelöst und mit 4 ccm Methyljodid versetzt. Die klare Lösung wird in einem Bombenrohr 24 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen und Öffnen der Bombe wird die Reaktionslösung zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird in absol. Methanol unter Erhitzen gelöst, die Lösung filtriert und mit absol. Äther bis zur Trübung versetzt. IX scheidet sich dabei in kristallinen Blättchen ab. Die Substanz wird bis zur chromatographischen Einheitlichkeit aus Methanol-Äther umkristallisiert. Ausbeute 72% d. Th.; Schmp. 238–240° (Z).  $R_f(H) = 0.26$ ,<sup>5</sup> rote Farbreaktion beim Besprühen mit Cerisulfatlösung. ( $C_{18}H_{18}N_2J_2$ , (526.3); Ber: C, 41.07; H, 5.36; N, 5.32; Gef: C, 40.96; H, 4.84; N, 5.49%). Die Analysenprobe wurde bei 50° i. Hochvak. getrocknet.

9-Methyl-4a,9a-epoxyäthano-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (XI). Diquartäres Ammoniumjodid IX (5g) wird in 500 ccm Wasser gelöst und die Lösung über die OH-Form des Anionenaustauschers Dowex-2 geschickt (Säulendurchmesser 2,5 cm, Füllhöhe 40 cm). Man wäscht die Säule mit etwa 200 ccm Wasser nach und dampft die Lösung i. Vak. bei 45° ein. Obwohl die Trimethylaminabspaltung bereits bei Raumtemperatur beginnt, ist es zweckmäßiger, den Rückstand zur raschen Beendigung der Reaktion 24 Stdn. auf 60° zu erwärmen. Anschliessend kocht man den Rückstand mehrfach mit absol. Äther aus. Die nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibende Base XI wird mehrfach aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 84% d. Th.; Schmp. 58–60°.  $R_f(H) = 0.91$ ,<sup>6</sup> rotorange Farbreaktion beim Besprühen mit Cerisulfatlösung. ( $C_{18}H_{18}NO$  (229.3); Ber: C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11; Gef: C, 78.51; H, 8.29; N, 6.35%).