

Neuere Aspekte in der Chemie der Indolalkaloide

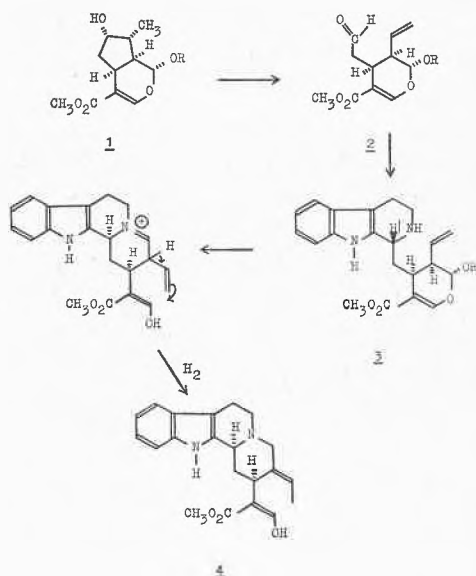
Von E. WINTERFELDT

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Hannover (BRD)

Summary

Recent experiments in the indole-field concerning biogenetic patterned transformations are reviewed. Cyclisations of oxindole-iminoethers failed to yield the Strychnos-ring-structure, while the transformations of a ring-open Corynanthe-type intermediate into the Yohimbin skeleton was achieved *via* an enamine. An autooxidative route from an indole-compound to the ring-structure of Camptothecin as well as an easy way to synthesize its chromophore is reported.

Die Biogenese der Indolalkaloide kann vor allem durch die Arbeiten von ARIGONI, BATTERSBY und SCOTT als weitgehend gesichert angesehen werden¹. Die primäre Kondensation des aus Loganin **1** hervorgehenden Secologanins **2** führt demnach zum Vincosid **3**, dessen Übergang in Geissoschizin **4** unter Ringöffnung und Rezyklisierung sowie Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation zur Imoniumsalszgruppierung verläuft.

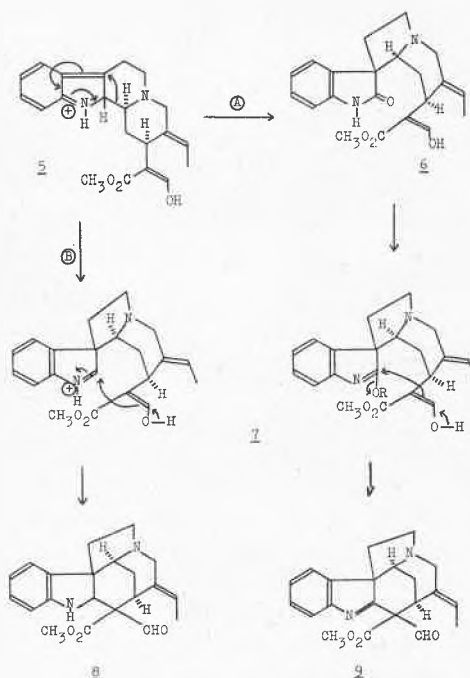


Die Überführbarkeit des Geissoschizins *in vivo* in die verschiedenen Strukturtypen der Indolalkaloide wurde demonstriert^{2,3}, und es wurden verschiedene, teilweise recht komplizierte Umlagerungsreaktionen zur mechanistischen Deutung dieser Prozesse vorgeschlagen¹.

Von diesen Vorschlägen ausgehend, ergeben sich für den synthetisch arbeitenden Chemiker reizvolle Möglichkeiten, die *In-vitro*-Simulierung derartiger Prozesse an synthetischen Substanzen zu prüfen, die strukturelle

Ähnlichkeit, wenn möglich sogar Identität mit den geforderten Vorstufen haben. Von Anfang an ist dabei klar, daß neben rein strukturellen Fragen, die die für den jeweiligen Prozess notwendigen Reaktivitäten an bestimmten Positionen des Moleküls betreffen, von ganz entscheidender Bedeutung auch die stereochemischen Aspekte sein werden, da speziell für Zyklisierungs- und Umlagerungsreaktionen die Konfiguration der beteiligten Zentren von größter Wichtigkeit ist.

Eine der ersten Fragen, der wir mit Hilfe eines sehr leicht zugänglichen Modells nachgegangen sind, war das Problem der Umwandlung des im Geissoschizin vorliegenden Corynanthein-Grundgerüsts in das sehr weit verbreitete Ringgerüst der Strychnos-Alkaloide (**8**, **9**). Für diesen Übergang sind zwei Deutungsmöglichkeiten besonders attraktiv:



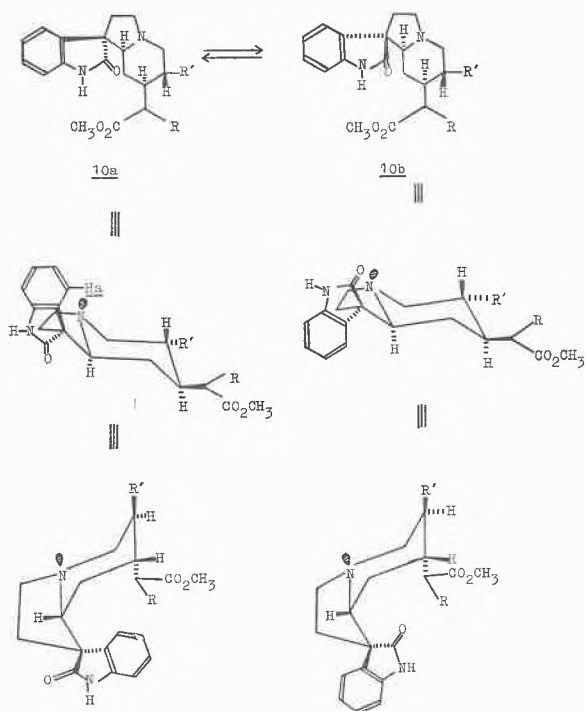
Der Weg A verlangt als Zwischenstufe ein Oxindol, das dann über den entsprechenden Iminoäther nach bekannten Vorbildern mit der zentralen Donatorposition des β -Dicarbonylsystems unter Alkoholabspaltung kondensieren sollte. Der Weg B stellt eine protonenkatalysierte Umlagerungsreaktion mit anschließender Mannich-Kondensation dar. Es liegt auf der Hand, daß für den Weg A die *spiro*-Konfiguration der Ringe B und C von alles entscheidender Bedeutung ist. Theoretisch sollte auch die C-D-Ringverknüpfung bei der Indol-Oxindol-Umwandlung angetastet werden, aber es ist wohl bekannt, daß hier jeweils ausschließlich die thermo-

¹ Zusammenfassung s. A. I. SCOTT, *Accounts* 1970, 151.

² A. R. BATTERSBY und E. S. HALL, *Chem. Commun.* 1969, 793.

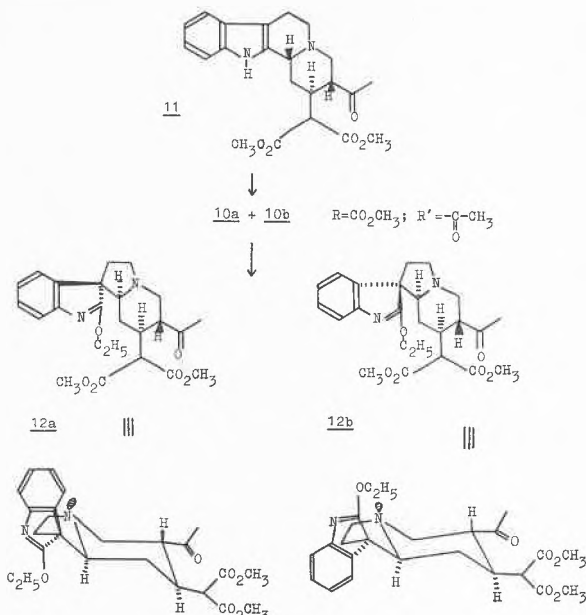
³ A. I. SCOTT, P. C. CHERRY und A. A. QUERESHI, *J. Amer. Chem. Soc.* 91 (1969) 4932.

dynamisch stabilere *trans*-Konfiguration gebildet wird^{4,5}. Auch über die *spiro*-Oxindol-Konfiguration ist man wohl informiert, und es sind verschiedene Kriterien für die konfigurative Zuordnung zur Hand^{4,5}. So weiß man speziell durch die Arbeit von BECKETT und Mitarbeitern, daß die generell nicht zyklisierungsfähige Konfiguration **10a** die unpolare Komponente des jeweiligen Epimerengemisches darstellt und außerdem durch ein zu tieferem Feld verschobenes Proton H_A charakterisiert ist⁶. Während in der Reihe der Oxindole auch die *pH*-Abhängigkeit der Gleichgewichtslage **10a** $\rightleftharpoons$ **10b** gut studiert ist und man es daher praktisch in der Hand hat, die eine oder andere Konfiguration gezielt zu realisieren, war über die analoge Problematik in der Reihe der entsprechenden Iminoäther nichts bekannt. Es war auch keineswegs sicher, daß die *spiro*-Oxindol-Konfiguration von den Iminoäthern noch erinnert wird. Eine Epimerisierung während und nach der Iminoätherbildung konnte keineswegs ausgeschlossen werden.



Da wir den Malonester **11** und die daraus hervorgehenden Oxindole **10a**, **10b** zur Verfügung hatten⁷, sind wir nach Trennung dieses Gemisches in konfigurativen einheitliche *spiro*-Oxindole diesen Fragen nachgegangen.

Die Iminoätherbildung mit Meerwein-Reagenz erbrachte völlig unabhängig von der Konfiguration des Ausgangsindols stets das gleiche Gemisch von unpolarem



und polarem Iminoäther (etwa 2 : 1), von denen sich der unpolare Anteil als das thermodynamisch stabilere Produkt erwies. Dadurch, daß diese Komponente auskristallisiert, verschiebt sich beim Aufarbeiten das Gleichgewicht fast ausschließlich zugunsten dieses Produkts, dem wir die Konfiguration **12a** zuordnen. Einmal weil ein zu tiefem Feld verschobenes aromatisches Proton registriert wird, zum andern, da die CH_2 -Gruppe des Iminoäthers bei dieser Substanz als klares Quartett auftritt, während die entsprechende Gruppe im polaren Anteil, offenbar wegen unterschiedlicher Abschirmung durch das freie Elektronenpaar am Stickstoff, als komplexes Multiplett erscheint. Somit muß von der Voraussetzung ausgegangen werden, daß der zyklisierungsfähige Iminoäther sich nur in untergeordnetem Maße bildet und überdies die thermodynamisch instabilere Komponente des Gemisches ausmacht. Dennoch wurden die Iminoäther durch rasche Chromatographie getrennt, wobei man jedoch **12b** niemals völlig rein, sondern bestenfalls in 95- bis 98prozentiger Anreicherung erhielt, da es sich bereits sehr rasch in **12a** umwandelt. Trotz dieses etwas entmutigenden Befundes wurde unter einer großen Zahl von Reaktionsbedingungen und über einen weiten Bereich der *pH*-Skala die Zyklisierungsfähigkeit dieser Iminoäther untersucht⁸. Leider ohne jeglichen Erfolg, und man kann aus diesem Befund schließen, daß zumindestens *in vitro* eine Corynanthe-Strychnos-Umwandlung in der von SCOTT diskutierte Weise über ein Oxindolderivat nicht durchführbar ist¹.

Die Möglichkeit der protonenkatalysierten Umlagerung konnte an der Modellverbindung **11** nicht geprüft werden, da beim Erhitzen in Eisessig die Malonestergruppierung gespalten wird und somit die für den Abfang notwendige Donatorfunktion nicht mehr zur Verfügung steht.

⁴ N. FINCH und W. I. TAYLOR, *J. Amer. Chem. Soc.* 89 (1962) 3871.

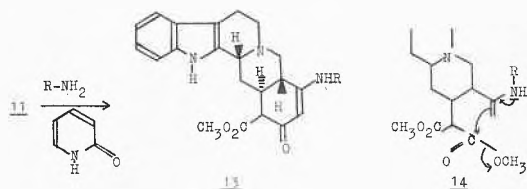
⁵ H. ZINNES und J. SHAVEL jun., *J. Org. Chem.* 31 (1966) 1765.

⁶ W. F. TRAGER, C. M. LEE, J. D. PHILLIPSON, R. E. HADDOCK, D. OWUMA-BADU und A. H. BECKETT, *Tetrahedron* 24 (1968) 523, weitere Zitate siehe dort.

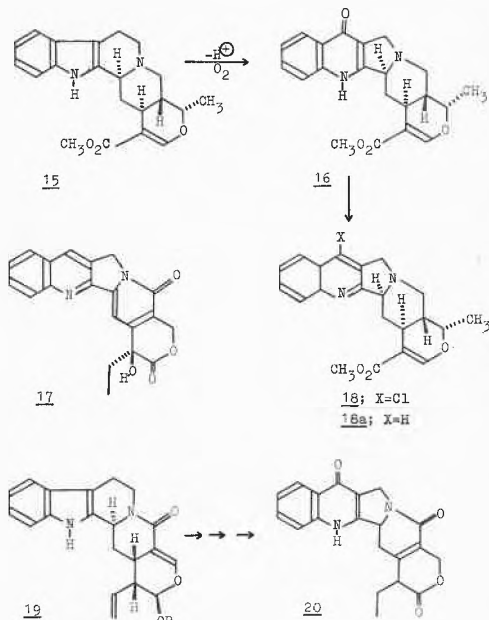
⁷ E. WINTERFELDT, A. J. GASKELL, T. KORTH, H. E. RADUNZ und M. WALKOWIAK, *Chem. Ber.* 102 (1969) 3558.

⁸ A. J. GASKELL, H. E. RADUNZ und E. WINTERFELDT, *Tetrahedron* 26 (1970) 5353 C.

Erfolgreicher verläuft die Corynanthein-Yohimbin-Umwandlung. Bei der Umsetzung von **11** mit primären Aminen in Gegenwart von Pyridon als Katalysator wird in hoher Ausbeute das vinyloge Amid **13** isoliert, das einen carbozyklischen Ring E mit Yohimbin-ähnlichem Substitutionsmuster aufweist⁹. Die Bildung wird über die entsprechenden Enamine des Ketons verstanden, von denen das Isomere **14** aus dem Gleichgewicht heraus irreversibel abreagieren kann.

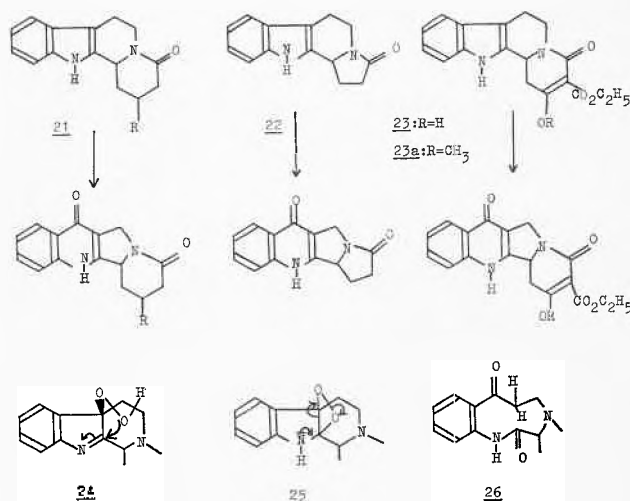


Ebenfalls auf einer biogenetischen Spekulation basiert der dritte Problemkreis, der zur Zeit von uns bearbeitet wird, und zwar die autoxydative Indol-Chinolon-Umwandlung. Dieser Vorgang, der von uns zunächst am Beispiel des Ajmalizins **15** studiert wurde, das bei der Umsetzung mit starken Protonenakzeptoren und Sauerstoff das Chinolon **16** liefert, steht sicher in engem Zusammenhang mit der Biogenese des Camptothecins **17**^{10,11}, eines in neuerer Zeit sehr intensiv studierten Tumoringhibitors^{12,13,14,15}, für den WENKERT eine biogenetische Verknüpfung mit den Indolalkaloiden diskutierte¹⁶.



Der Zusammenhang mit der Indolalkaloidserie geht vor allem aus der Struktur **19** eines Produktes hervor, das BATTERSBY und Mitarbeiter bei der Basenbehandlung von Vincosid (**3**) der zentralen Biogenesevorstufe der Indolalkaloide erhielt¹⁷.

Zur Umwandlung in Camptothecin sollte diese Verbindung über das Chinolon **20** durch Redox-Prozesse in die entsprechende Chinolinverbindung überführbar sein. Am Modell **16** gelingt diese Umwandlung in das Chinolin **18a** über das entsprechende Chlorid **18**. Die Indol-Chinolin-Umwandlung, die wir auch an den Verbindungen **21**, **22** und **23** durchführen konnten, wird über das Hydroperoxid **24** sowie Öffnung der zyklischen Form **25** verstanden. Eine transanulare Zyklisierungsreaktion führt dann zum Chinolon.



Um ein der Verbindung **19** möglichst nahestehendes Modellmolekül zu haben, setzen wir den Enoläther **23a** mit verschiedenen Malonestern um und erhielten u. a. **30**, das in hoher Ausbeute das Chinolon **31** lieferte. Bei der Synthese von **30** trat jedoch eine kleine Schwierigkeit auf, die uns veranlaßte, der Struktur dieser Substanz besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Zur Darstellung des Enoläthers **23a** war die β -Dicarbonylverbindung **23** mit Diazomethan umgesetzt worden. Man erhielt dabei zwei Substanzen, und zwar die ölige unpolare Fraktion **23a** und eine zweite kristalline und etwas polarere Verbindung völlig identischer Elementarzusammensetzung und mit etwa gleichem massenspektroskopischem Verhalten. Dieser Verbindung ordnen wir wegen ihrer für vinyloge Amide typischen UV-Absorption die Struktur **27** zu.

Da das UV-Spektrum das einzige sichere Kriterium für die Zuordnung war, entschlossen wir uns, die Struktur des Michael-Addukts **30**, die gleichzeitig beweisend für **23a** ist, auf einem anderen unabhängigen Wege zu

⁹ E. WINTERFELDT und H. RIESNER, *Synthesis* 1970, 261.

¹⁰ M. E. WALL, M. C. WANI, C. E. COOK, K. H. PALMER, A. T. MCPHAIL und G. A. SIM, *J. Amer. Chem. Soc.* 88 (1966) 3888.

¹¹ A. T. MCPHAIL und G. A. SIM, *J. Chem. Soc. (B)* 1968, 923.

¹² J. A. KEPPLER, M. C. WANI, J. N. MCNAULL, MONROE E. WALL und S. G. LEVINE, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 3853.

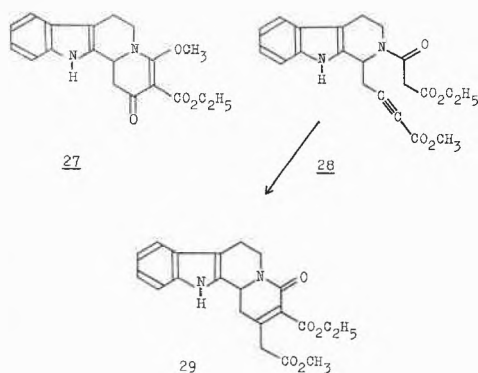
¹³ CAROL K. SAUERS, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2275.

¹⁴ M. C. WANI, J. A. KEPPLER, J. B. THOMPSON, MONROE E. WALL und S. G. LEVINE, *Chem. Commun.* 1970, 7, 404.

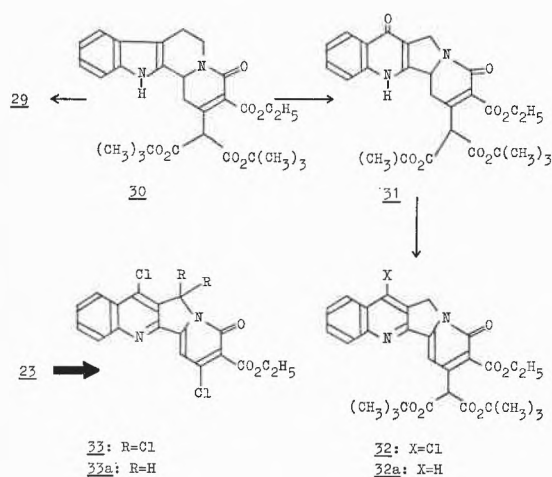
¹⁵ M. SHAMMA und L. NOVAK, *Tetrahedron* 1969, 2275.

¹⁶ E. WENKERT, K. G. DAVE, R. G. LEWIS und P. W. SPRAGUE, *J. Amer. Chem. Soc.* 89 (1967) 6741.

¹⁷ A. R. BATTERSBY, A. R. BURNETT und P. G. PARSONS, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 1188, 1193.



belegen. Aus früheren Untersuchungen über Umlagerungsreaktionen an Indolverbindungen¹⁸ stand uns nämlich die Substanz 28 zur Verfügung, die bei der basenkatalysierten Zyklisierung unter Doppelbindungsverschiebung in 29 übergeht. Da 30 bei der Verseifung und Decarboxylierung mit anschließender Veresterung ebenfalls 29 erzeugt, sind alle Zweifel an der Zuordnung von 23a und 27 ausgeräumt.



Die Chinolon-Chinolin-Umwandlung studierten wir zunächst an der Verbindung 23 und waren erfreut, festzustellen, daß dabei bereits das UV-Spektrum des Camptothecins auftrat. Eine nähere Untersuchung zeigt, daß beim Erhitzen in Thionylchlorid bereits Dehydrierung und außerdem Benzylchlorierung zum Tetrachlorid 33 eingetreten war. Führt man die Chlorierung mit einer verdünnten Lösung von Thionylchlorid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur durch, so ließ sich nach einigen Stunden in hoher Ausbeute das Dichlorid 33a isolieren.

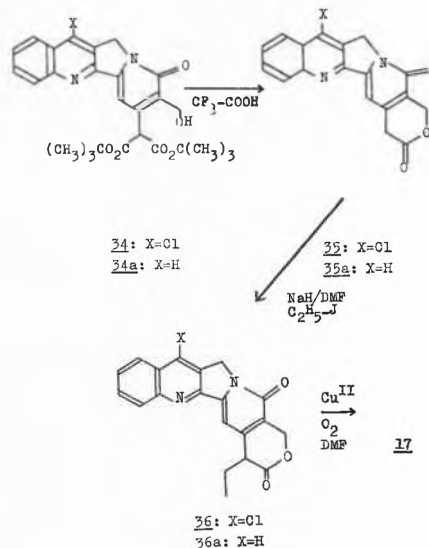
Die Übertragung dieser Reaktion auf den tert. Butylester 31 lieferte glatt das Chlorid 32, das bei der Hydrierung in das Chinolin 32a übergeht. Man erkennt also, daß die Dehydrierung des Dihydropyridons, wie es beispielsweise in 19 vorliegt, ein überaus leicht ablaufender Prozeß ist¹⁹.

¹⁸ Dissertation W. FRANZISCHKA, Berlin 1968.

¹⁹ E. WINTERFELDT und H. RADUNZ, *Chem. Commun.* 1971, 374.

Zur Erzeugung der Lactongruppierung war eine Reduktion des Äthylesters unter Erhalt der Pyridon-Gruppierung notwendig. Während viele Hydridkomplexe versagten, konnte eine selektive Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid²⁰ durchgeführt werden. Die Carbinole 34 und 34a wurden als kristalline Substanzen isoliert und als Acetate charakterisiert, da die reinen Hydroxylverbindungen kein Molekularion im Massenspektrum erkennen lassen. Offenbar ist die Verdampfungstemperatur so hoch, daß vorher Spaltung der tert. Butylester eintritt.

Bei der Isobutyleneabspaltung mit Trifluoressigsäure bilden sich spontan die Lactone 35 und 35a, die sehr schwer löslich sind und in hoher Ausbeute kristallin anfallen.



Anhand dieser Lactone (35, 35a) bzw. der entsprechenden C-Äthyl-derivate 36 und 36a konnte nun ebenfalls die Frage der Einführung der tert. Hydroxylgruppe geklärt werden. Als tertiäre Position, die von einer Carbonylgruppe und einem Aromaten flankiert ist, erwartet man für dieses Zentrum eine Autoxydation. Tatsächlich wird sowohl durch Ce^{IV} als auch durch Sauerstoff in Gegenwart von Cu^{II}-Salzen eine Hydroxylierung bewirkt, womit eine biogenetisch orientierte Totalsynthese von Camptothecin und Chlor-Camptothecin abgeschlossen ist.

Dieser Bericht ist eine erweiterte Fassung von Vorträgen, die im Laufe der Jahre 1970 und 1971 in Basel, Wien und Göttingen gehalten wurden. Die Untersuchungen wurden im Jahre 1969 in Zusammenarbeit mit Fräulein J. M. NELKE, Dr. H. E. RADUNZ, Dr. T. KORTH, Dr. A. GASKELL und Dipl.-Chem. H. RIESNER in Berlin begonnen und zusammen mit Dr. D. PIKE und Frau A. PIKE in Hannover fortgesetzt. Diesen Mitarbeitern danke ich für sehr interessierte und einsatzfreudige experimentelle Tätigkeit und der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für entscheidende finanzielle Hilfe, ohne die eine Durchführung dieses Programms nicht möglich gewesen wäre.

²⁰ Für die freundliche und großzügige Überlassung dieses Reagenzes danken wir der Firma Schering, Berlin und Bergkamen, sehr herzlich.