

Synthesewege zu und synthetische Verwendung von 2-Viny lindolen

Eyüp Akgün und Ulf Pindur*

Selectively functionalized 2-viny lindoles represent highly interesting building blocks for regio- und stereocontrolled anellation and further functionalization of the indole skeleton. Hence they are useful building blocks for deriving natural and pharmacological active compounds. In the present review the most important synthetic methods for deriving 2-viny lindoles and some equivalents are discussed. The efficient synthetic value of these indole synthons is expound on some selected reactions.

1. Einleitung

2-Viny lindole sind präparativ wertvolle Verbindungen, die vielfach zur Synthese von Alkaloiden vom Secodin-, Iboga-, Aspidosperma- sowie Vinca-Typ und von

anderen Heterocyclen^[1] mit überwiegend Carbazol-Teilstruktur (z. B. Ellipticin und Derivate)^[2] genutzt werden können (Schema 1, Beispiele). So sind 2-Viny lindole auch prinzipiell interessante Bausteine zur Anellierung des Indolgerüsts, wenn die 3-Position frei ist. Auch im Pflanzenreich spielt dieser Strukturtyp als biogenetischer Vorläufer für Iboga- und Aspidosperma-Alkaloide eine bedeutsame Rolle^[1,3-5] (Schema 1).

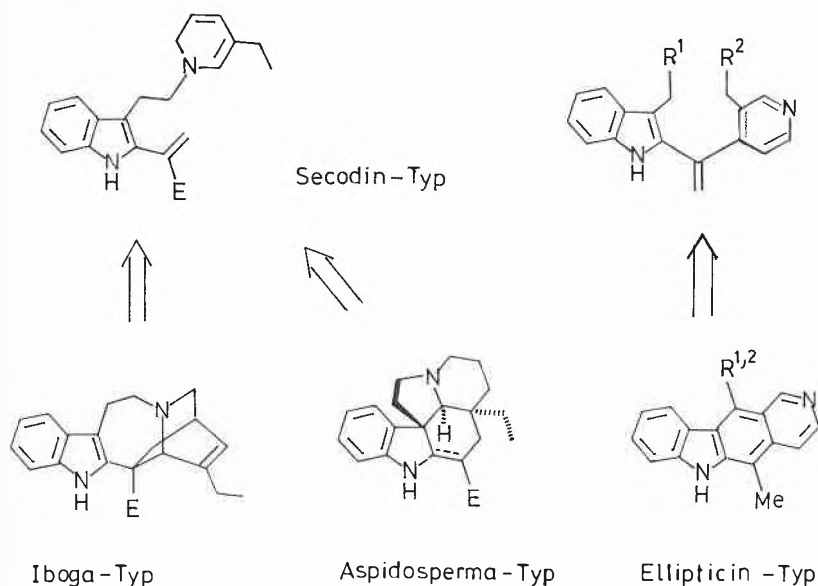


Ulf Pindur: Geboren 1943 in Bad Darkau, Sudetenland. 1967–1971 Studium der Pharmazie und Lebensmittelchemie an der Universität Marburg an der Lahn. 1974 Promotion (Thema der Dissertation: Oxidationen und Ringschlüsse an aromatischen Oximen), 1980 Habilitation im Fach Pharmazeutische Chemie an der Universität Marburg und Ernennung zum Privatdozent. 1980 Berufung zum Professor für Pharmazeutische Chemie an der Universität Würzburg. 1985 Ruf auf eine Professur (C 3) für Pharmazeutische Chemie an die Universität Mainz und Annahme. Forschungsinteressen: Strukturanalytische Studien zur Aufklärung von Farbreaktionen in der Arzneimittelanalytik (Schwerpunkt: Arzneistoffe mit Indol-Struktur); regioselektive Funktionalisierungen von elektronenreichen π -Systemen (Schwerpunkte: Indole, Silylolether, Silylketenacetale) mit hoch stabilisierten Carbenium-Ionen; Viny lindol-Bausteine zur Anellierung des Indolgerüsts (Naturstoffsynthese).

Eyüp Akgün: Geboren 1950 in Erzincan, Türkei. Studium der Chemie an der Universität Marburg (Dipl.-Chem. 1977). 1980 Promotion im Fach Pharmazeutische Chemie an der Universität Marburg. 1980 «post-doc» an der University of Ottawa bei Prof. T. Durst (Naturstoffsynthese). 1981–1983 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg. Seit 1983/84 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Dozent am Research Institute for Basic Science, Department of Organic Chemistry, in Gebce-Kocaeli, Türkei.

*Korrespondenz: Prof. Dr. U. Pindur
Fachbereich Pharmazie
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Postfach 3980, D-6500 Mainz 1
(Bundesrepublik Deutschland)

Schema 1



die intermediär entstehenden Alkohole erhalten (Methode B, Schema 2). Hierfür haben sich besonders 2-lithiierte Indole als Donor-Bausteine und mehrere (Methyl)Ketone als Elektrophile bewährt^[10-12]. So reagiert z. B. das *N*-geschützte 2-Lithioindol **3** mit Aceton in 75% Ausbeute zum 2-(2-Indolyl)propen **4**^[10], welches ein synthetisch nützlicher Vorläufer für 5*H*-Pyrido[4,3-*b*]indole **5** (63%) ist^[10, 13].

Nach der gleichen Strategie hergestellte 1-(Phenylsulfonyl)indol-2-acrylate **6** lassen sich mit 1-(Alkoxy-carbonyl)-1,2-dihydropyridinen **7** in einer [4 + 2]-Cycloaddition zum Iboga-Alkaloid-Analogon **9** umsetzen^[12]. In Abhängigkeit vom Rest R² in **7** entstehen zunächst zwei Stereoisomere **8a** und **8b**. Das *exo*-Isomer **8a** (R¹ = CH₃, R² = C(CH₃)₃) ergibt nach Spaltung der Carbamatstruktur mit *p*-Toluolsulfonsäure, Cyclomethylierung und Desulfonierung das 20-Desethyl-6-norcatharanthin **9** (85%).

Im vorliegenden Übersichtsartikel sollen einige markante Synthesewege zu funktionalisierten 2-Vinylindolen und synthetisch äquivalenten Verbindungen vorgestellt und an ausgewählten Beispielen das Anwendungspotential dieser Edukte für die Totalsynthese von Alkaloiden, deren Vorstufen und deren Derivaten aufgezeigt werden.

2. Präparative Verfahren für und exemplarische Synthesen mit 2-Vinylindolen

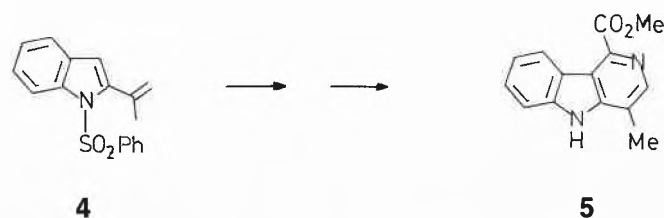
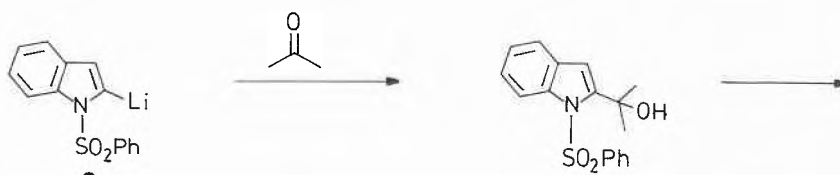
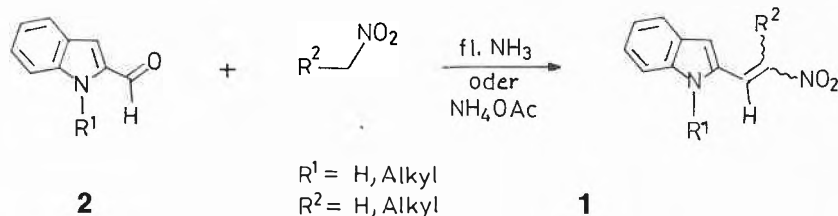
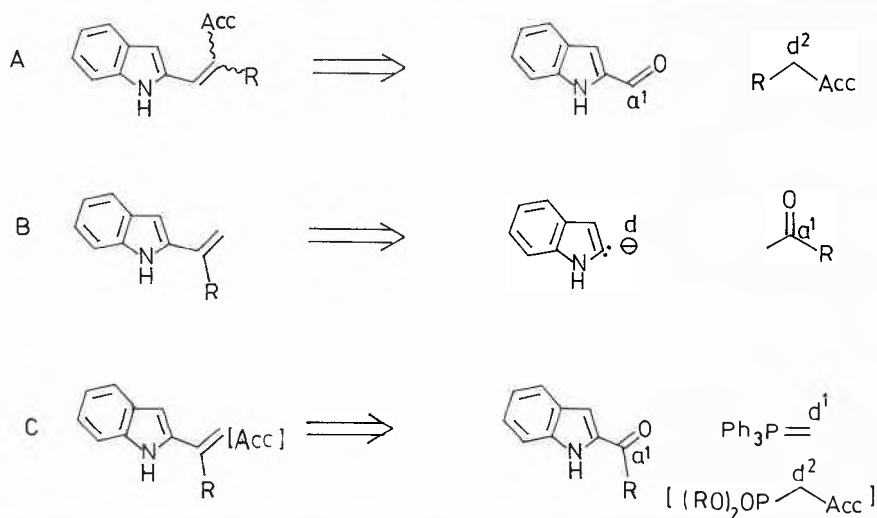
2.1. Direkte Anbringung der Vinylfunktion am Indolskelett

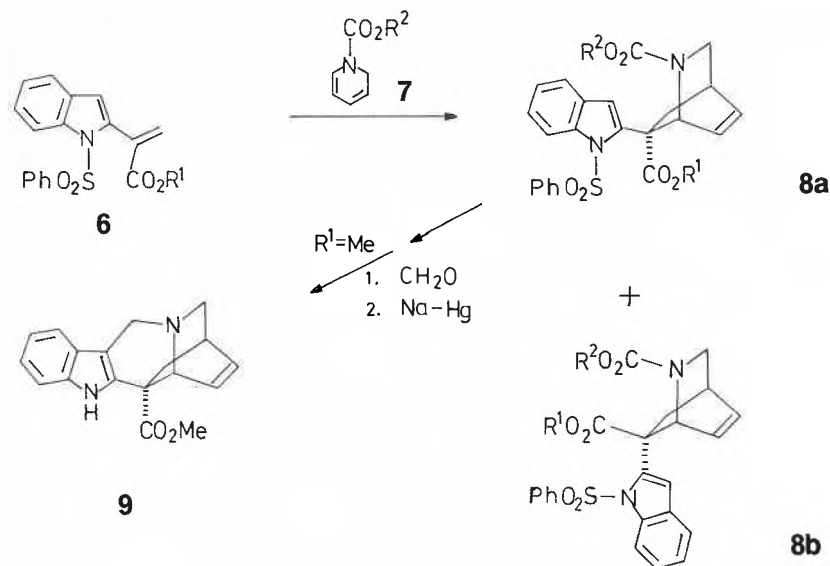
In Analogie zur Herstellung von 3-Vinylindolen^[6] gelingt in den meisten Fällen auch die präparative Gewinnung der «2-Regioisomeren» durch direkten Einbau der Vinylfunktion oder deren funktionalisierten Äquivalents am Indol oder Indol-Derivat. Die dafür wichtigsten Verfahren zeigt Schema 2 im Sinne der retrosynthetischen Analyse.

Durch Aldol-, Claisen- oder Knoevenagel-Kondensation (Methode A) sind im Regelfall β -acceptorsubstituierte 2-Vinylindole zugänglich. So reagieren beispielsweise Indolcarbaldehyde **1** mit Nitroalkanen unter Katalyse durch flüssigen Ammoniak^[7] (3–90% Ausbeute) oder Ammoniumacetat^[8] (85% Ausbeute) zu den β -nitrosubstituierten *E/Z*-2-Vinylindolen **2**, wobei die *E*-Stereoisomere im Produktgemisch überwiegen.

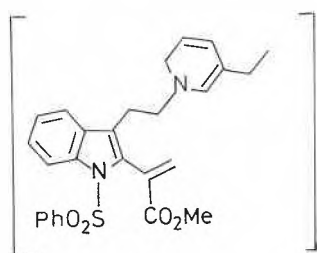
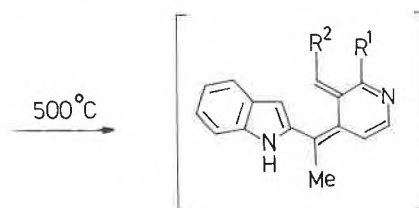
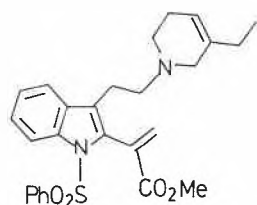
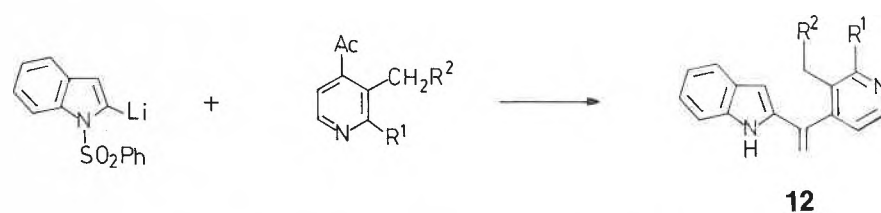
Zahlreiche weitere Beispiele für Kondensationsverfahren A in Schema 2 wurden zusammenfassend^[9] beschrieben. 2-Vinylindole lassen sich auch aus C-2-metallierten Indolen durch regioselektive Hydroxyalkylierung mit Methylketonen über

Schema 2





Auf im Prinzip gleichem Wege – aus 2-lithiierten Indolen und Methylpyruvat – gelang kürzlich die Synthese von 1-(Phenylsulfonyl)secodin **10** (38–58% Ausbeute) und die in-situ-Erzeugung von 1-(Phenylsulfonyl)dehydrosecodin **11**^[11].



11



Iboga - , Aspidosperma - Typ

Jedoch konnte **11**, bei dem eine rasche Disproportionierung zu **10** und dem Pyridinium-Ion überwiegt, nicht zu Aspidosperma- und Iboga-Alkaloiden cyclisiert werden.

Die «2-Lithioindol/Methylketon-Strategie» zur Gewinnung von 2-Vinylindolen **12** wurde auch für die Synthese von 11-De-methylellipticin **13**, Olivacin **14** und Ellip-

ticin **15** verwendet. Diese Pyridocarbazole sind aufgrund ihrer mutagenen und cyto-statischen Aktivität von besonderem Interesse^[2].

Die hierbei aus 2-Lithioindol und 4-Acetylpyridinen entstehenden 2-Vinylindole **12** lassen sich in 14–35% Ausbeute isolieren. Der Aufbau des Rings **C** im Zielmolekül erfolgt aus **12** electrocyclisch durch Thermolyse^[13].

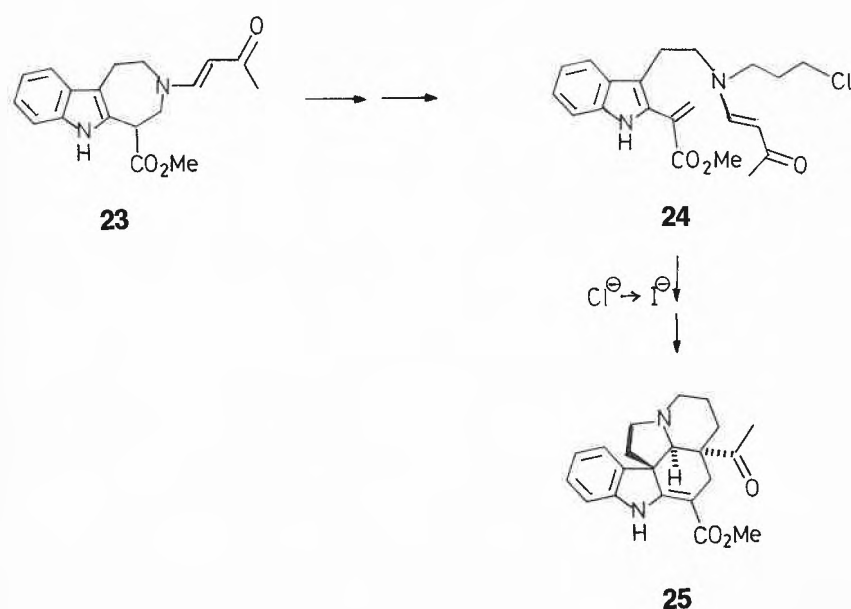
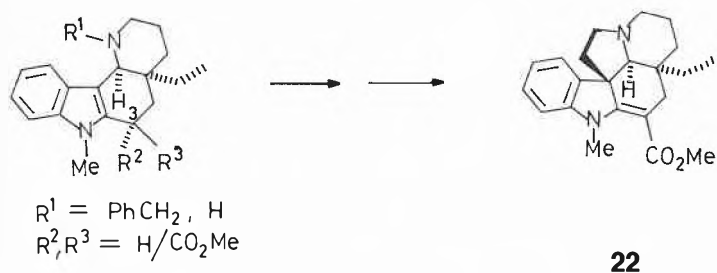
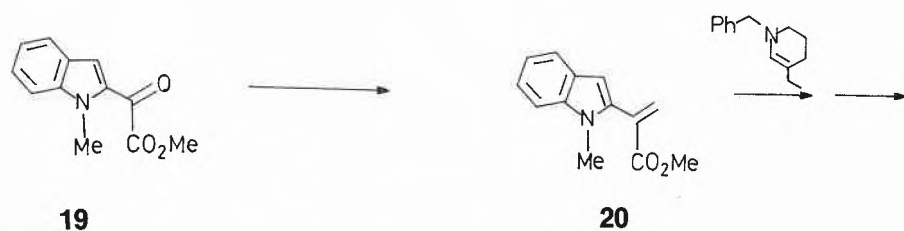
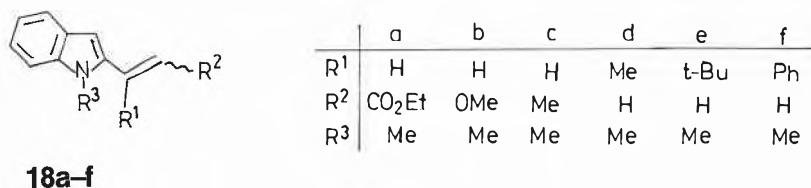
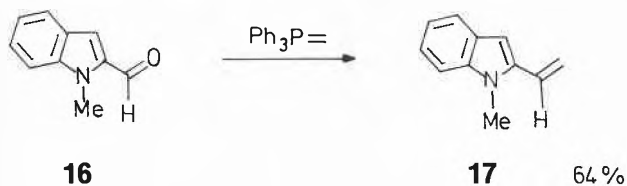
Das Verfahren mit der grössten präparativen Anwendungsbreite nach dem Prinzip der direkten Einführung einer Vinylfunktion am Indolgerüst ist die milde Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung an 2-Acyindolen (Methode C, Schema 2). So reagiert z. B. *N*-Methylindol-2-carbaldehyd **16** mit Methyltri-

phenylphosphoran unter Bildung der *N*-methylierten 2-Vinylindol-Stammverbindung **17**^[14], deren Säurelabilität, Dimerisations- und Polymerisationstendenz sowie enophile Reaktivität stark ausgeprägt sind^[14,15].

Diese Olefinierungsmethoden sind vielseitig adaptierbar, und die Strukturvarianz bei 2-Vinylindolen ist praktisch uneingeschränkt, was beispielhaft durch die Formel **18a-f** zum Ausdruck gebracht wird^[8,16,17].

Auch für die Naturstoffsynthese kommt der Wittig-Olefinierung eine herausragende Rolle zu, wenn es um die Gewinnung von 2-Vinylindoläquivalenten als Vorstufen geht. So verläuft beispielsweise eine biomimetische Totalsynthese von (±)-

- 13**: $R^1 = R^2 = \text{H}$; 57 %
- 14**: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; 57 %
- 15**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$; 30 %



Minovin **22** via Wittig-Reaktion von **19** zum 2-Vinylindol **20**^[18]. Die ölige Schlüsselverbindung **20** wird mit 1-Benzyl-3-ethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin in einer mehrstufigen Sequenz zu den 3-Epimeren **21** cyclisiert. Weitere Umwandlung von **21** liefert (±)-Minovin **22** (25% Ausbeute), ein Alkaloid vom Vincadifformin-Typ^[4].

Bei einer biomimetischen Totalsynthese von Minovincin **25** (Ausbeuten 53, 76%) wird die 2-Vinylindol-Schlüsselverbindung **24**, ein reaktives Secodinäquivalent, allerdings nach einem anderen Prinzip, nämlich durch eine Ringspaltung, aus dem Indo-loazepin **23** gebildet^[19].

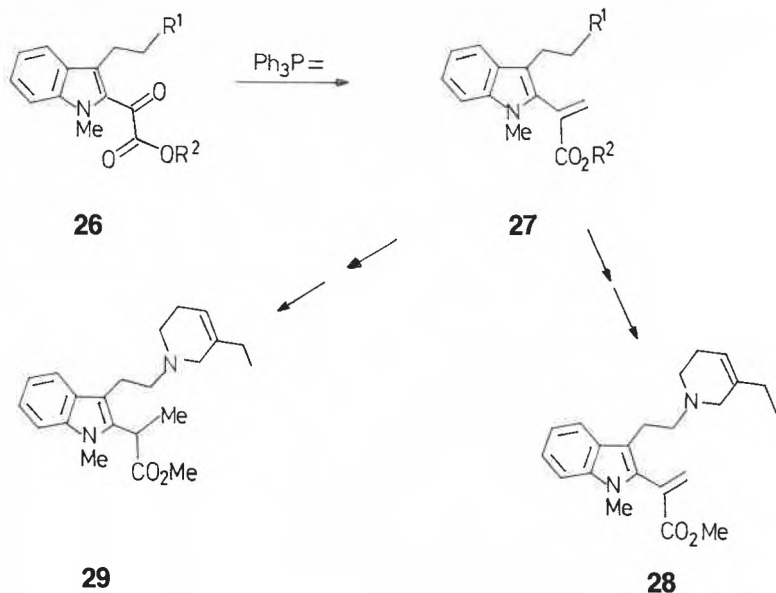
α-Indolyl-α-ketoester **26** eignen sich als Vorläufer zur Gewinnung von N-Methylsecodin **28** (45% Ausbeute)^[20] und von Dihydrosecodin **29** (74% Ausbeute)^[21]. Auch in diesen Fällen erweist sich die Wittig-Methode als das Verfahren der Wahl, um die 2-Vinylindol-Zwischenprodukte **27** (R¹ = Hal, Py; R² = Alkyl) zu erhalten.

Die Wittig-Reaktion wurde auch erfolgreich zur Totalsynthese des Ellipticins **33** und seiner Derivate benutzt. Hierfür ist eine elegante Syntheseroute zu **33** von Kano et al. entwickelt worden^[22]. Umsetzung von 1-Phenylsulfonyl-3-ethylindol **30** mit Lithium-diisopropylamid (LDA) und anschließendes Quenchen des in situ erzeugten 2-Lithioindols mit Isonicotinsäureanhydrid liefert das Keton **31**. Wittig-Olefinierung von **31** und basekatalysierte Desulfonierung ergibt das 2-Vinylindol **32**, welches mit 50% Ausbeute zum Ellipticin **33** thermolysiert werden kann. Weitere Anwendungen der Wittig-Reaktion zur Gewinnung von Ellipticin **33** sind bekannt^[23, 24].

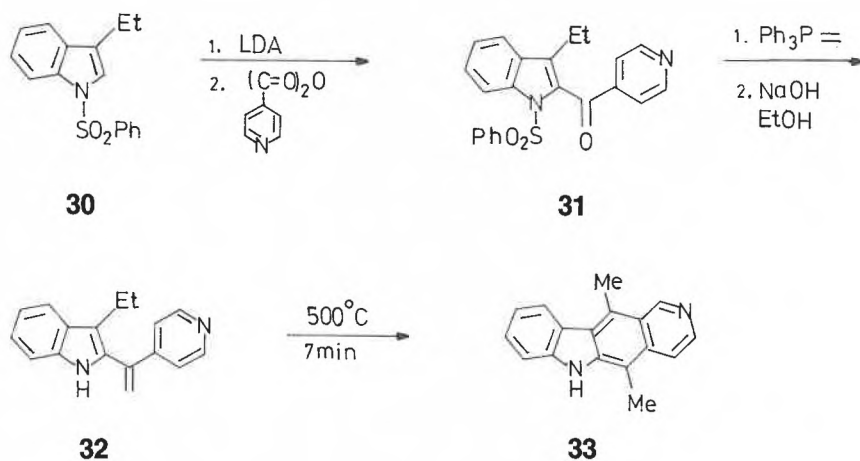
2.2. Spezielle Syntheseverfahren für 2-Vinylindole

Ein sehr flexibles Verfahren zur selektiven Herstellung 2-substituierter Indole mit präparativ interessanten Funktionalitäten für die Naturstoffsynthese via Hetero-Cope-Umlagerung ist die Umsetzung von Arylhydroxylaminen^[25] oder N-Phenylnitronen^[1] mit acceptorsubstituierten Allenen. Zur Gewinnung von 2-Vinylindolen geht man hierbei von N-Phenylnitronen **34** aus und setzt diese mit Allencarbonitril via Michael-Addition oder Cycloaddition in einer mehrstufigen Reaktionssequenz um. Auf diesem Wege konnten so zahlreiche variabel funktionalisierte 2-Vinylindole **35** in guten Ausbeuten erhalten werden^[1]. Durch die Einführung von Pyridinium-Substituenten oder ungesättigten Amid-Funktionen stehen nach diesem Verfahren reaktive Bausteine für den Aufbau von Iboga-, Aspidosperma- und Pyridocarbazol-Alkaloiden zur Verfügung.

2-Vinylindole sind auch durch Hydroxyalkylierung von 2-Methyl-3-alkylindolen zugänglich^[26]. Diese Synthese verläuft über

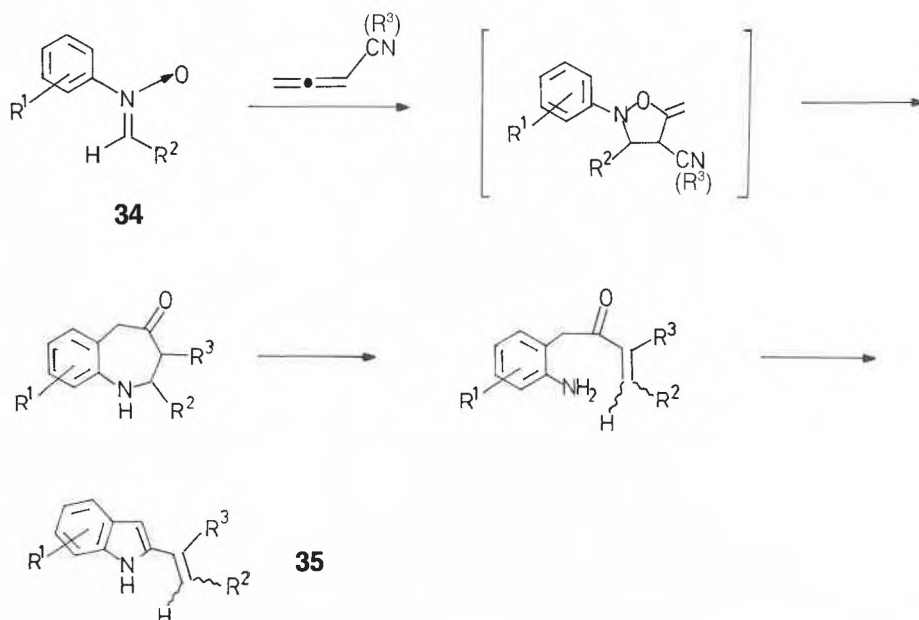


eine regioselektive Deprotonierung eines 2,3-Dimethyl-3H-indols, dessen anschließende Reaktion mit einem C=O-Elektrophil und über einen abschliessenden Reduktionsschritt. So reagiert z. B. 2,3-Dimethylindol 36 mit Methansulfenylchlorid zum substituierten 3H-Indol 37, dessen regioselektive Metallierung mit LDA zum Anion 38 führt. Dieses wird mit Benzaldehyd zum Alkohol 39 hydroxyalkyliert und nach 1,2-Wassereliminierung schliesslich reaktiv zum 2-Vinylindol 40 in 86% Ausbeute entschweifelt.

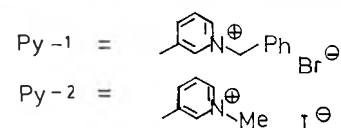


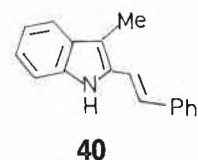
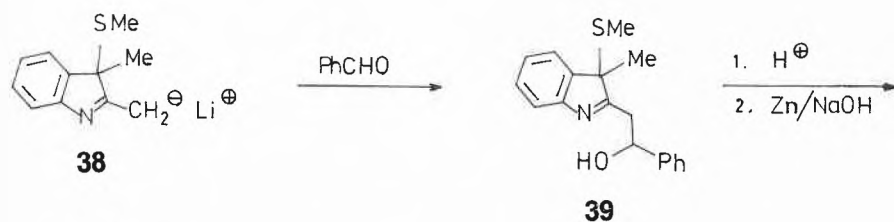
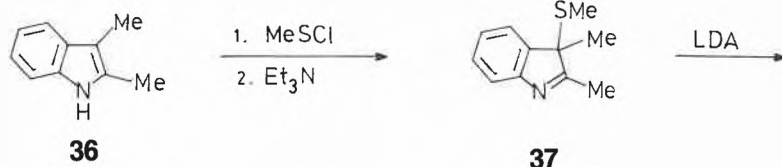
3. Schlussbemerkung und Ausblick

Das synthetische Potential der 2-Vinylindole gibt sich vor allem in der möglichen Strukturvariation am Indolgerüst zu erkennen. 2-Vinylindole sind insbesondere als 4 π -Komponente interessante enophile Reaktionspartner, wobei synthetisch besonders nützlich die inter- und intramolekulare^[27] [4 + 2]-Cycloaddition zur regio- und stereokontrollierten Anellierung des Indolgerüsts ein flexibles Verfahren zum Aufbau von Alkaloiden der Carbazol-, Iboga- und Aspidosperma-Reihe ist. Nach sorgfältiger retrosynthetischer Analyse von Carbazol- und Indolalkaloiden, deren bekannte Totalsynthesen noch zu viele Einzelschritte erfordern, lässt sich sicherlich häufig der 2-Vinylindolbaustein als 4 π -Komponente für einen [4 + 2]-Schlüsselschritt herausfinden. In diesem Zusammenhang erscheinen beispielsweise Carbazolalkaloide^[28] wie Carbazomycin, Indizolin, Mukoeic-Säure und Ellipticin-Derivate als weitere aufschlussreiche Zielmoleküle, deren Totalsynthesen aus Vinylindolen in unserem Laboratorium bereits begonnen worden sind.



R ¹	R ²	R ³	Ausb. (%)
5-Me	Ph	CN	65
5-Me	Py-1	CN	75
5-Me	Py-2	CN	75
5-OMe	Ph	CN	55
5-OMe	Py-2	CN	70
4,6-OH	Py-2	CN	70





Eingegangen am 8. Juli 1985 [FR 13]

- [1] S. Blechert, *Liebigs Ann. Chem.* (1985) 673.
 [2] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *Heterocycles* 23 (1985) 1277; vgl. auch zit. Lit.
 [3] G. A. Cordell: *Introduction to Alkaloids*, Wiley-Interscience, New York 1981.
 [4] J. E. Saxton: *Indoles Part Four*, Wiley-Interscience, New York 1983, S. 331, 467.

- [5] E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 98.
 [6] E. Akgün, U. Pindur, *J. Heterocycl. Chem.* 22 (1985) 585.
 [7] A. G. Balabushevich, N. S. Yares'ko, N. N. Suvorov. *Depos. Doc.* (1976) Nr. VINITI 216-76; *Chem. Abstr.* 88 (1978) 74265d.
 [8] N. S. Narasimhan, R. S. Kusurkar, D. D. Dhavale, *Indian J. Chem.* 22B (1983) 1004.
 [9] W. A. Remers, in W. J. Houlihan: *Indoles Part Three*, Wiley-Interscience, New York 1979, S. 372ff.
 [10] S. Hibino, S. Kano, N. Mochozuki, E. Sugino, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 5006.
 [11] R. J. Sundberg, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2400.
 [12] R. J. Sundberg, J. D. Bloom, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4836.
 [13] S. Kano, E. Sugino, S. Hibino, *Heterocycles* 19 (1982) 1673.
 [14] F. E. Ziegler, E. B. Spitzner, C. K. Wilkins, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 1759.
 [15] [4 + 2]-Cycloaddition mit *N*-Phenylmaleinimid: D. Beck, K. Schenker, *Helv. Chim. Acta* 51 (1968) 260, 264.
 [16] N. S. Narasimhan, R. S. Kusurkar, *Indian J. Chem.* 22B (1983) 846.
 [17] Zur Herstellung und Reaktivität von 2-Vinylindolen mit Acetylcyclohexancarbonsäureester: R. A. Jones, P. M. Fresneda, T. A. Saliente, J. S. Arques, *Tetrahedron* 40 (1984) 4837.
 [18] F. E. Ziegler, E. B. Spitzner, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 3492.
 [19] M. E. Kuehne, W. G. Earley, *Tetrahedron* 39 (1983) 3707.
 [20] A. U. Rahman, M. Sultana, I. Hassan, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1845.
 [21] P. D. Leeson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1984) 2125.
 [22] S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2979.
 [23] D. A. Taylor, J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 642.
 [24] M. M. Cooper, G. J. Hignett, J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1981) 3008.
 [25] S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1547.
 [26] S. F. Via, R. W. Friesen, G. I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 165.
 [27] E. Ciganek, *Org. React.* 32 (1984) 1; W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 89 (1977) 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 10.
 [28] D. P. Chakraborty, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 34 (1977) 300.