

STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON INDOLALKALOIDEN*

Von

E. WINTERFELDT

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule, Hannover

Die Synthese der Naturstoffe ist seit Beginn dieser Disziplin ein Exerzierfeld der organischen Chemiker. Ursprünglich vor allem mit dem Ziel, die durch Abbau bewiesene Struktur der Verbindungen abzusichern. Mit dem Eingang sehr empfindlicher und überaus wirksamer physikalisch-chemischer Messungen in das Arsenal der Methoden wurde man dieser Notwendigkeit nach und nach enthoben und eine mit modernstem Gerät durchgeführte Strukturanalyse bedarf wohl keiner synthetischen Bestätigung mehr. Dennoch ist die Naturstoffsynthese auch heute noch ein recht fruchtbares Gebiet, wobei sich allerdings die Motivation ein wenig verschoben hat. Heute geht es vor allem darum, das Potential moderner und sehr selektiver Methoden an komplizierten Molekülen zu erproben, evtl. sogar spezielle, originelle Wege für eine synthetische Aufgabe zu ersinnen. Außerdem ist mit dem besseren theoretischen Verständnis auch die Bewältigung stereochemischer Probleme zu erreichen, so daß die Möglichkeit von einer Reihe theoretisch denkbarer Racemate nur das eine, und zwar das mit der relativen Konfiguration des Naturstoffs, zu realisieren in vielen Fällen durchaus gegeben ist.

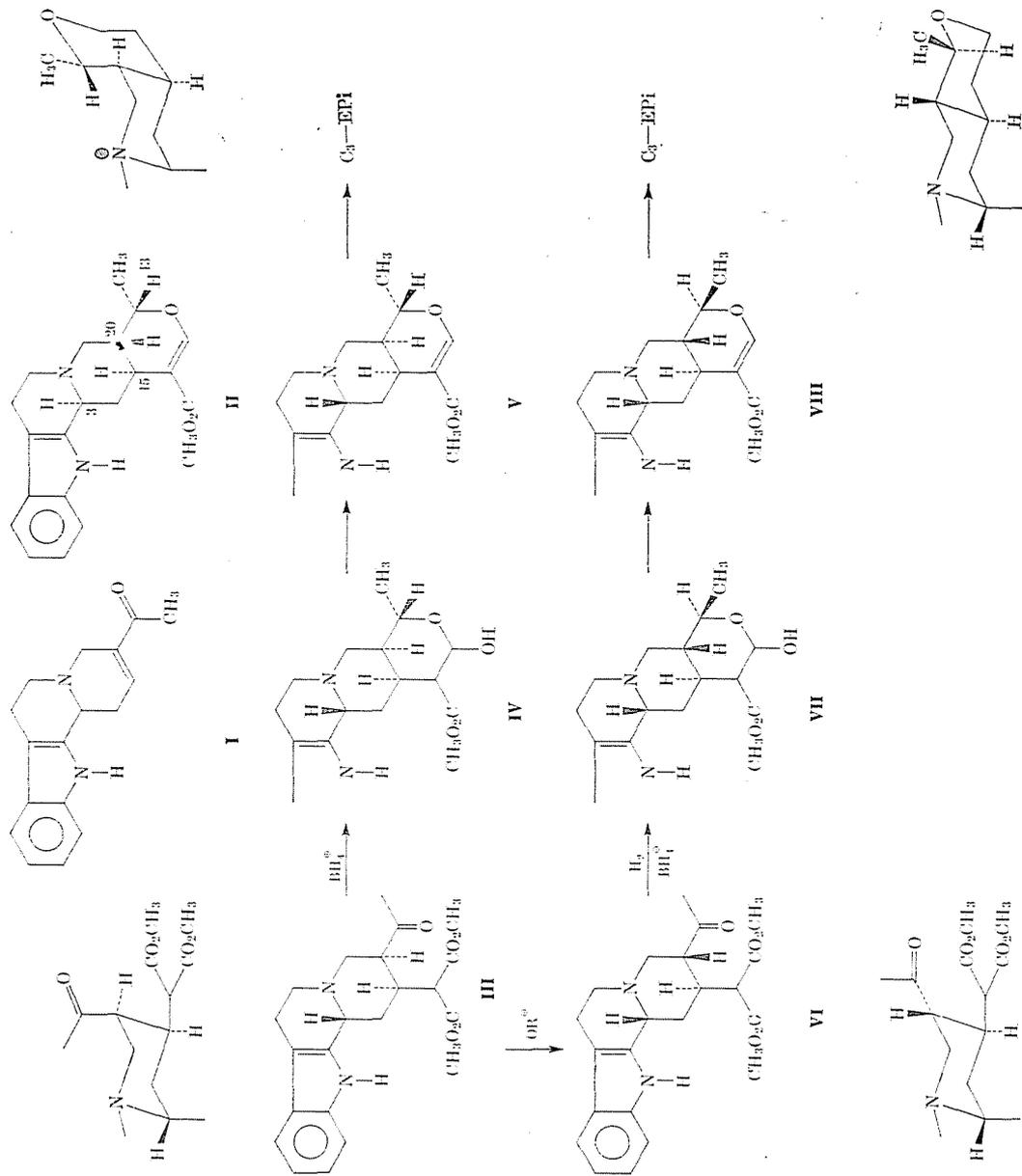
Als letzten Punkt möchte ich hervorheben, daß natürlich auch durch die neueren Erkenntnisse über die Biogenese natürlich vorkommender Verbindungen sich für den synthetisch arbeitenden Chemiker reizvolle neue und häufig frappierend einfache Aspekte für die Syntheseplanung ergeben. Hier ist es besonders verlockend zu versuchen, die eleganten Wege und intelligenten Lösungen, die die Natur für ihre synthetischen Probleme findet, im Labor mit den dort zu Gebote stehende Mitteln nachzuvollziehen bzw. sie für diese interessanten Aufgaben zu adaptieren. Die Tatsache, daß die erste Morphin-synthese erst nach etwa 50 Stufen zum Erfolg führte, die Synthese von BARTON jedoch, die von den biogenetischen Prinzipien Gebrauch macht, diesen Veteran der Alkaloidchemie bereits im wesentlichen in vier entscheidenden Schritten zugänglich macht, ist beispielhaft für diese Situation.

* Vortrag gehalten an der wissenschaftlichen Tagung anlässlich der Hundertjahrfeier der Fakultät für Chemie der Technischen Universität Budapest, 7–9. Oktober, 1971.

Heute möchte ich Ihnen über einige Arbeiten unserer Gruppe auf dem Gebiet der Indolalkaloide vortragen, die besonders durch die beiden letzten Gesichtspunkte, also die stereoselektive Synthese und die Simulierung biogenetischer Prozesse geprägt sind.

Am Beispiel des Ajmalicins **II** erkennen Sie, daß nur der korrekte Aufbau von vier Chiralitätszentren zu diesem speziellen Naturstoff führt. Dabei ist das Chinolizidinzentrum C₃ am wenigsten problematisch, da wir zuverlässige Methoden haben, nach Wunsch cis- oder trans-Systeme zu realisieren und die Konfiguration hier auch sehr leicht durch IR- und NMR-Spektroskopie erkannt werden kann. Als Ausgangsmaterial bedienten wir uns des ungesättigten Ketons **I** für das RADUNZ im Berliner Labor eine zuverlässige Synthese erarbeitet hatte. Die Michaeladdition an dieses Keton sollte nach den Arbeiten von ABRAMOWITSCH stereoselektiv verlaufen und als kinetisches Produkt die cis-Verbindung mit axialer Ketomethylgruppe als thermodynamisch gelenktes Produkt jedoch die trans-Verbindung liefern. Dies war in der Tat der Fall und das unter milden Bedingungen überwiegende cis-Produkt **III** ließ sich einmal glatt mit Alkoholat in die trans-Verbindung **VI** überführen, zum andern lieferte die Borhydrid-Reduktion sofort das Lactol **IV**, das nach Wasserabspaltung die sterisch einheitliche cis, cis-Verbindung mit α -ständiger Methylgruppe erzeugte — das Akuammigin **V**. Hier ist also auch die Borhydridreduktion des Acetylrestes stereoselektiv verlaufen. Den Grund erkennt man, wenn man das Stereomodell dieses Akuammigins betrachtet, eine β -ständige axiale Methylgruppe würde im Innern des cis-Dekalinsystems starken sterischen Hinderungen unterworfen. Die Konfiguration an diesem C-Atom 19 kann aufgrund der Winkelabhängigkeit die Kopplungskonstante leicht durch ein Spinentkopplungs-Experiment ermittelt werden. Nach dieser Beobachtung müssen wir erwarten, daß die trans-Verbindung **VI** bei der Boranatreduktion beide stereoisomeren Carbinole bzw. Lactone liefern, denn hier ist eine vergleichbare Behinderung der β -ständigen Methylgruppen nicht erkennbar. Das ist bei erhöhter Temperatur tatsächlich der Fall, und man erhält das Epimerengemisch im Verhältnis 1 : 1, das sich zwar trennen ließ, aber da wir den Ehrgeiz hatten, auch dieses Zentrum stereoselektiv zu erzeugen, haben wir dieser Carbonylgruppe weitere Aufmerksamkeit gewidmet. Die Hydrierung in Eisessig lieferte zu unserer großen Freude nur ein Lacton, dessen Konfiguration aus der 19—20-Kopplung von 10 cps klar als trans-diaxial hervorging und das mit Borhydrid glatt ein Lactol (**VII**) und unter Wasserabspaltung das 3-iso-19-epi-ajmalicin (**VIII**) lieferte. Führt man die Boranatreduktion des Michaeladdukts bei -70° in Isopropanol/Wasser durch, so wurde in hoher Stereoselektivität das Lacton mit α -ständiger Methylgruppe isoliert, das dann das Ajmalicin **II** lieferte.

Hinweisen möchte ich jedoch noch auf die bemerkenswerte Tatsache, daß beide Produkte der Michaeladdition ein cis-Chinolizidinsystem aufweisen.



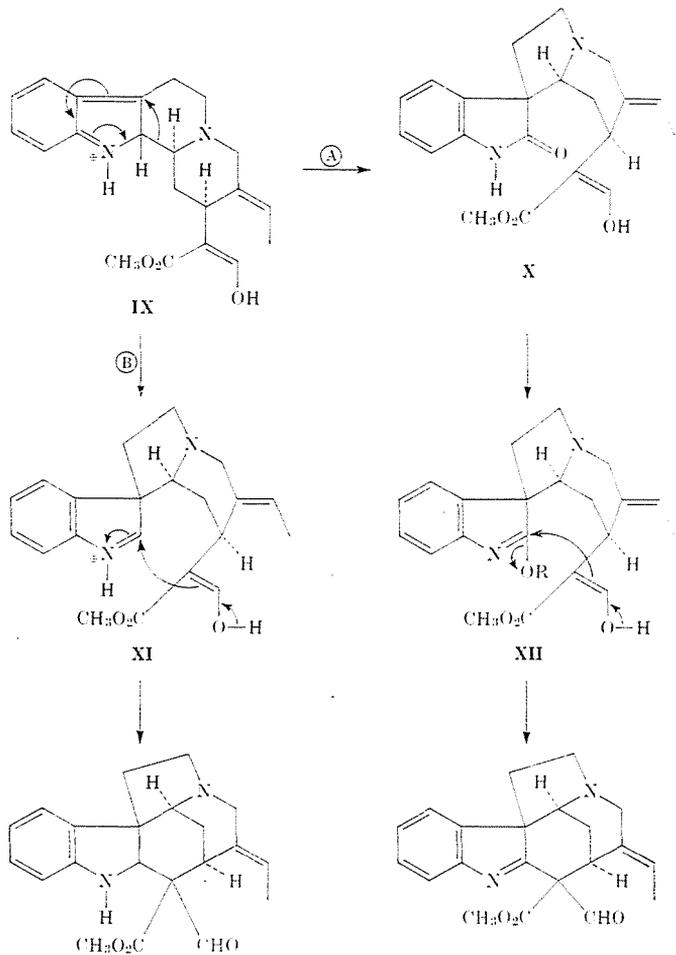
Für diesen Befund gibt es zwei Erklärungen. Einmal ist natürlich dieses Zentrum im α,β -ungesättigten Keton leicht equilibrierbar (β -Aminoketon). Zum anderen kann aber auch entgegen den Beobachtungen von ABRAMOWITSCH die Malonatgruppe primär axial eingeführt worden sein, wobei dann unter Ringinversion und Umklappen des Malonates in die weniger behinderte äquatoriale Lage die isolierte Konfiguration entstanden sein könnte. Da wir bisher keinen zwingenden Grund sehen, die Resultate von ABRAMOWITSCH anzuzweifeln, neigen wir zur ersten Deutung dieses Resultats. Ohne Schwierigkeiten läßt sich erwartungsgemäß auf praktisch allen Stufen eine Umwandlung dieser Konfiguration in die stabilere trans-Chinolizidin-Anordnung durchführen, so daß auch diese Serie stereoselektiv präpariert werden kann.

Man hat auf diese Weise die Möglichkeit, praktisch alle Chiralitätszentren der Hetero-Yohimbinreihe nach Wunsch aufzubauen und wir haben uns daher dieses interessanten Ausgangsmaterials auch für weitere Untersuchungen bedient.

So ist eine wichtige und bisher ungeklärte Frage, wie sich das Strychnos-Ringsystem, also das Ringgerüst des Strychnins aus Geissoschizin IX bildet. Daß Geissoschizin auch für diese Gruppe von Indolalkaloiden, wie für alle anderen Typen, der biogenetische Vorläufer ist, haben Fütterungsversuche mit markierter Substanz klar bewiesen. Offen bleibt lediglich der Weg. Eine naheliegende Möglichkeit zeigt das Schema B, bei dem eine α -Protonierung des Indols ein Indol-Indolenin-Gleichgewicht auslöst, aus dem das Indolenin XI durch innermolekulare Mannich-Reaktion irreversibel zum Strychnos-Grundgerüst abgefangen wird. Ein zweiter Weg A ist jedoch kürzlich von A. SCOTT diskutiert worden, nachdem es ihm gelang neben Geissoschizin auch das durch oxydative Umlagerung sich bildene Geissoschizin-Oxindol X in Pflanzen nachzuweisen. Von hier aus könnte nun ebenfalls unter Bildung eines Iminoäthers XII eine Kondensation zum Strychnos-Grundgerüst ablaufen.

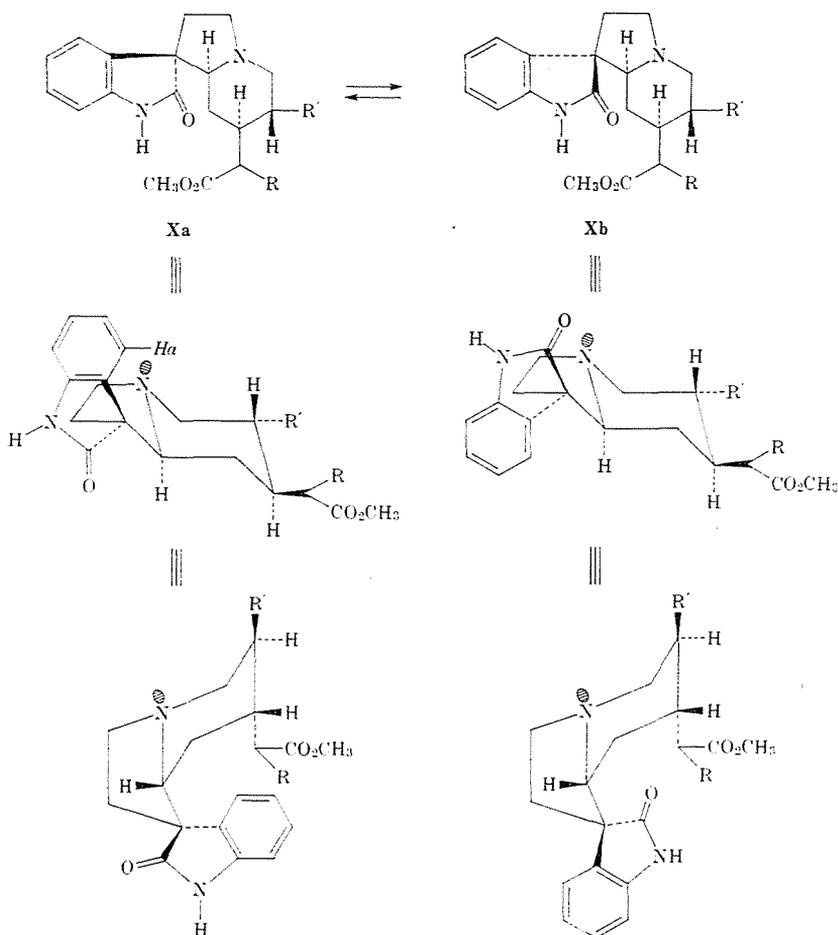
Bei dieser Cyclisierung gibt es wiederum ein sehr interessantes stereochemisches Problem. Bei der Oxydation von Indol-chinolizidinen zu den entsprechenden Oxindolen bildet sich zwar immer stereoselektiv die trans-Verknüpfung am C₃, aber das neu aufgebaute Spiro-Chiralitätszentrum wird nicht stereoselektiv erzeugt und zeigt überdies eine pH-abhängige Gleichgewichtslage. Interessant ist nun, daß nur eine der beiden Spiro-Konfigurationen cyclisierungsfähig ist und zwar die bei der Iminoäthergruppe und Donatorrest cis-ständig Xb sind. Diese Konfiguration ist nun aber nur im sauren Medium die thermodynamisch stabilere (Wasserstoffbrücke vom protonierten Stickstoff), im alkalischen dagegen überwiegt massiv die nicht cyclisierungsfähige Konfiguration mit trans-ständigen Resten Xa. Da die Strychnos-Cyclisierung wohl unter protonenspaltenden Bedingungen ablaufen sollte, unter denen die cyclisierungsfähige Konfiguration instabil ist, kamen uns gewisse Zweifel an der Realisierbarkeit dieses Prozesses. Andererseits war über die

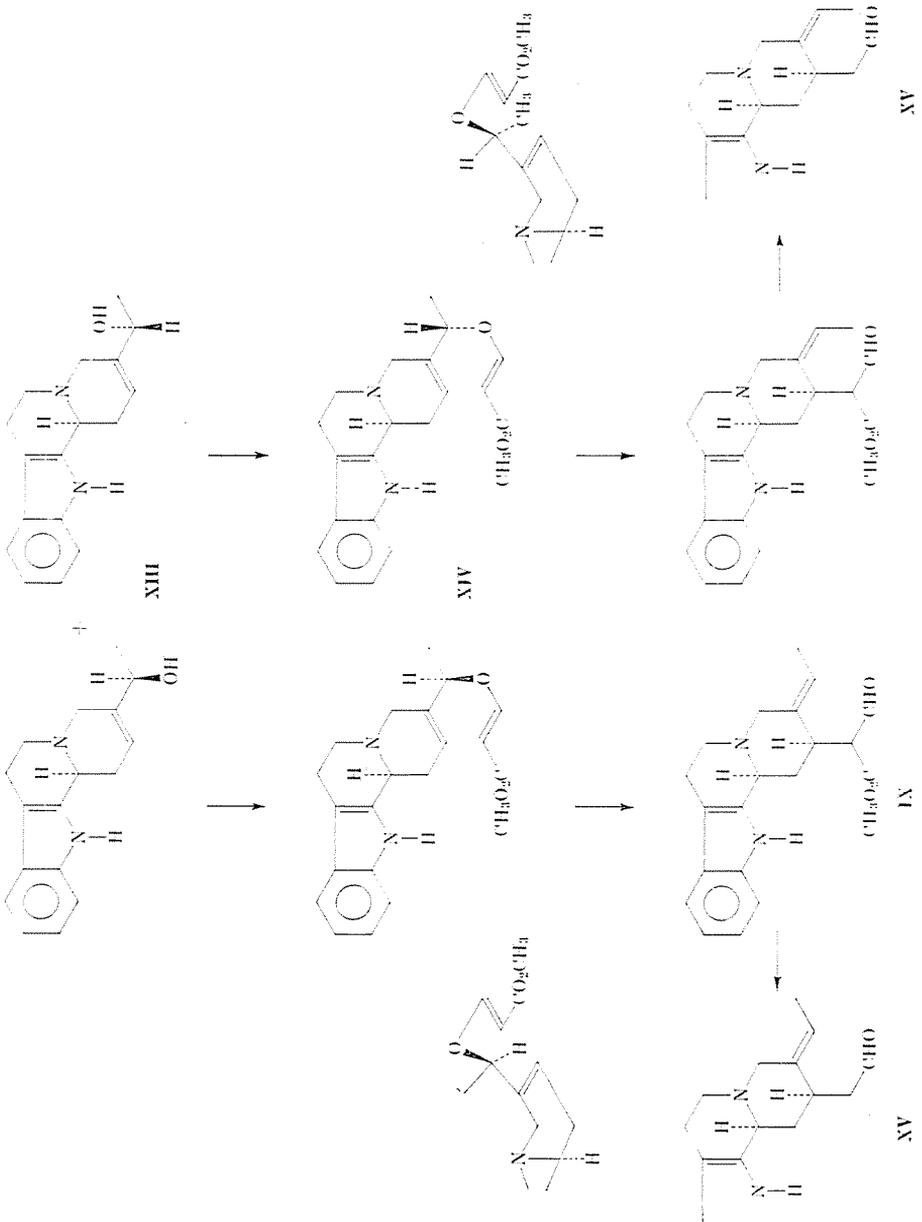
pH-Abhängigkeit der Gleichgewichtslage in der Iminoätherreihe nichts bekannt, und es war auch keineswegs sicher, daß die Oxindol-Konfiguration von den entsprechenden Iminoäthern noch erinnert wird, denn eine Epimerisierung während und nach der Iminoätherbildung war keineswegs auszuschließen. Aus diesem Grunde beschlossen wir, die Stereochemie und die Cyclisierungsfähigkeit derartiger Iminoäther zu untersuchen. Wir oxydierten also ein sterisch einheitliches Michaeladdukt mit Hypochlorid und überführten das Gemisch der Oxindole, das ganz überwiegend aus dem cyclisierungsfähigen Produkt bestand, mit Meerwein-Reagenz in die entsprechende Iminoäther. Zunächst waren wir erfreut, festzustellen, daß das Hauptprodukt dabei sofort auskristallisierte und sich als die thermodynamisch stabilere Konfiguration erwies. Die Kernresonanzspektren der nach chromatographischer Trennung erhaltenen reinen Iminoäther zeigten dann jedoch, daß dieser Ver-



bindung die nicht cyclisierunfähig Spiro-Konfiguration Xa zugeordnet werden muß. Ein aromatisches Proton ist wegen der Ausrichtung zum freien Elektronenpaar am Stickstoff zu tieferem Feld verschoben ($2,6 \tau$) und das CH_2 -Signal der O-Äthylgruppen erscheint als klares Quartett, da es vom freien Elektronenpaar abgewandt ist. Im instabileren Nebenprodukt dagegen erscheint dieses Signal als komplexes Multiplett, da die beiden Protonen durch diese Wechselwirkung verschieden stark abgeschirmt sind, woraus die cyclisierunfähig Spiro-Konfiguration für diese Substanz hervorgeht.

Wir waren daher nicht mehr überrascht, daß Iminoäther dieses Typs nicht zur Strychnos-Cyclisierung fähig sind und trotz vielfacher Variationen der Versuchsbedingungen ein solcher Übergang nicht erzwungen werden konnte. Es ist daher kaum anzunehmen, daß dieser Weg als biogenetischer Schritt Bedeutung haben kann und es sollte erwähnt werden, daß entsprechend



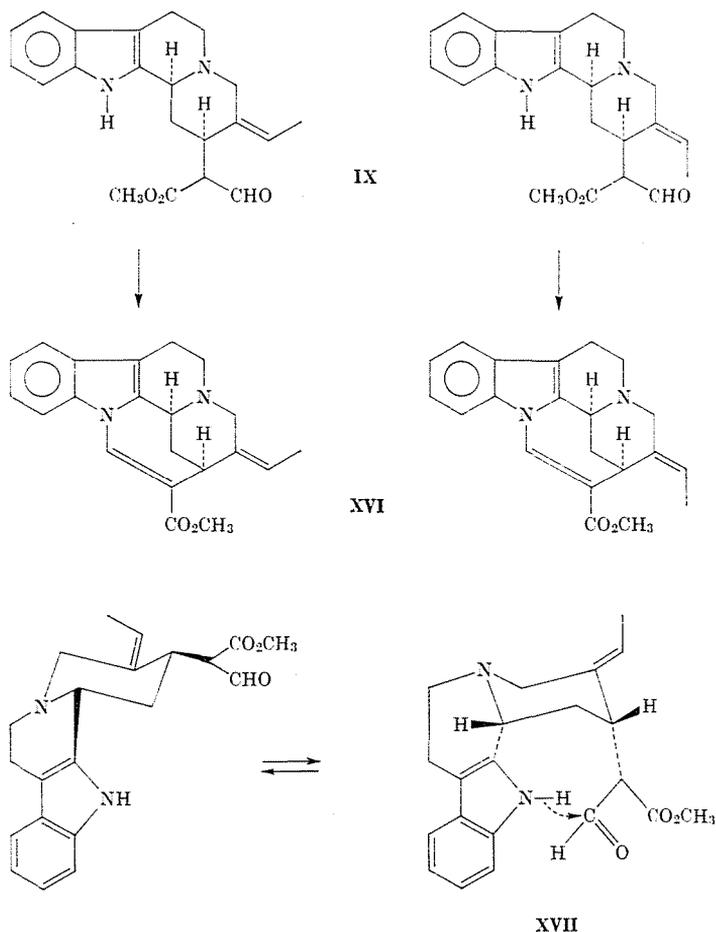


dem Versagen der »in vitro« Reaktion leider auch eine derartige »in vivo« Umwandlung noch nicht überzeugend demonstriert werden konnte.

Aber noch ein weiteres Problem konnte mit dem eingangs als Ausgangsmaterial erwähnten ungesättigten Keton angegangen werden und zwar ein stereoselektiver synthetischer Zugang zum bereits mehrfach zitierten Geissoschizin IX, das als zentraler Biogenesevorläufer der Indolalkaloide eine große Bedeutung hat und dessen Synthese leider bisher noch nicht erreicht werden konnte. An der im Bild angegebenen Strukturformel erkennt man sofort, daß die exocyclische Doppelbindung und ihre Konfiguration mit ziemlicher Sicherheit das entscheidende Problem bei diesem Vorhaben stellt. Zahlreiche Versuche in verschiedenen Laboratorien diese Doppelbindung durch Eliminierung einzuführen, versagten vollkommen. Entweder konnte die Eliminierung gar nicht erzwungen werden, oder sie führte zum Vinylsystem des Corynantheins. Wir haben daher eine Reaktion ausgewählt, die drei wichtige Forderungen für den erfolgreichen Aufbau dieses Systems erfüllt. Sie muß die Doppelbindung in die gewünschte Lage zwingen, muß den gezielten Aufbau wirklich beider Konfigurationen ermöglichen und darf nicht von einer Doppelbindungswanderung begleitet sein (Ausschluß von Protonen), da hierbei ein Enamin bzw. dessen Imoniumsalz resultiert, das dann zu unangenehmen Ausweichreaktionen führen kann.

Es wurde daher eine thermische 3,3-sigmatrope Reaktion für die Einführung dieser Doppelbindung verwendet. Da das Keton, wie Kernresonanzspektren der Acetate eindeutig zeigten, das 1 : 1-Gemisch der beiden epimeren Carbinole XIII liefert, das anschliessend mit Propiolsäuremethylester in den Enoläther XIV überführt werden kann, ist zu erwarten, daß über die beiden für diese Reaktion bewiesenen sesselförmigen Übergangszustände beide Doppelbindungskonfigurationen gebildet werden. Es wird davon ausgegangen, daß der Angriff von der weniger behinderten Seite zur Einführung eines β -ständigen thermodynamisch stabileren äquatorialen β -Dicarbonylsystems Anlaß gibt. Das Experiment liefert dafür in der Tat die Bestätigung. Erhitzt man die Enoläther auf 150° in Benzol, so wird das Gemisch der Stereoisomeren β -Dicarbonylverbindungen (IX) erhalten. Setzt man geringe Mengen Wasser zu, so erfolgt während der Umlagerung bereits Hydrolyse zu den Aldehyden XV, die sich aufgrund der Kernresonanzspektren nur in der Konfiguration der Doppelbindung unterscheiden. Das tatsächlich die Umlagerung nur zu Verbindungen mit äquatorialem Rest führt, lehrt eine Säurebehandlung des β -Dicarbonylsystems. Das Gemisch der stereoisomeren Olefine liefert mit Trifluoressigsäure aus beiden Konfigurationen die entsprechende Apo-Verbindung XVI, die auch aus Geissoschizin erhalten wird und durch Eingriff der Aldehydfunktion am Indolstickstoff resultiert. Wie die Betrachtung der Stereomodelle klar zeigt, ist eine solche Reaktion nur bei cis-Ständigkeit der Protonen an C₃ und C₁₅ möglich, den nur dann kann bei der Ringinversion die cyclisierungs-

fähige Konformation **XVII** mit cis-ständiger Aldehyd- und Indolgruppierung gebildet werden. Somit ist klar, daß die sigmatrope Reaktion, die natürlich Konfiguration am C_{15} erzeugt hat und daß in Abhängigkeit von der Konfiguration am Ausgangscarbinol die Konfiguration der Doppelbindung induziert wird. Für eine stereoselektive Synthese wird es also nötig sein, sterisch einheitliche Carbinole in die Ätherbildung bzw. die Umlagerung einzusetzen.

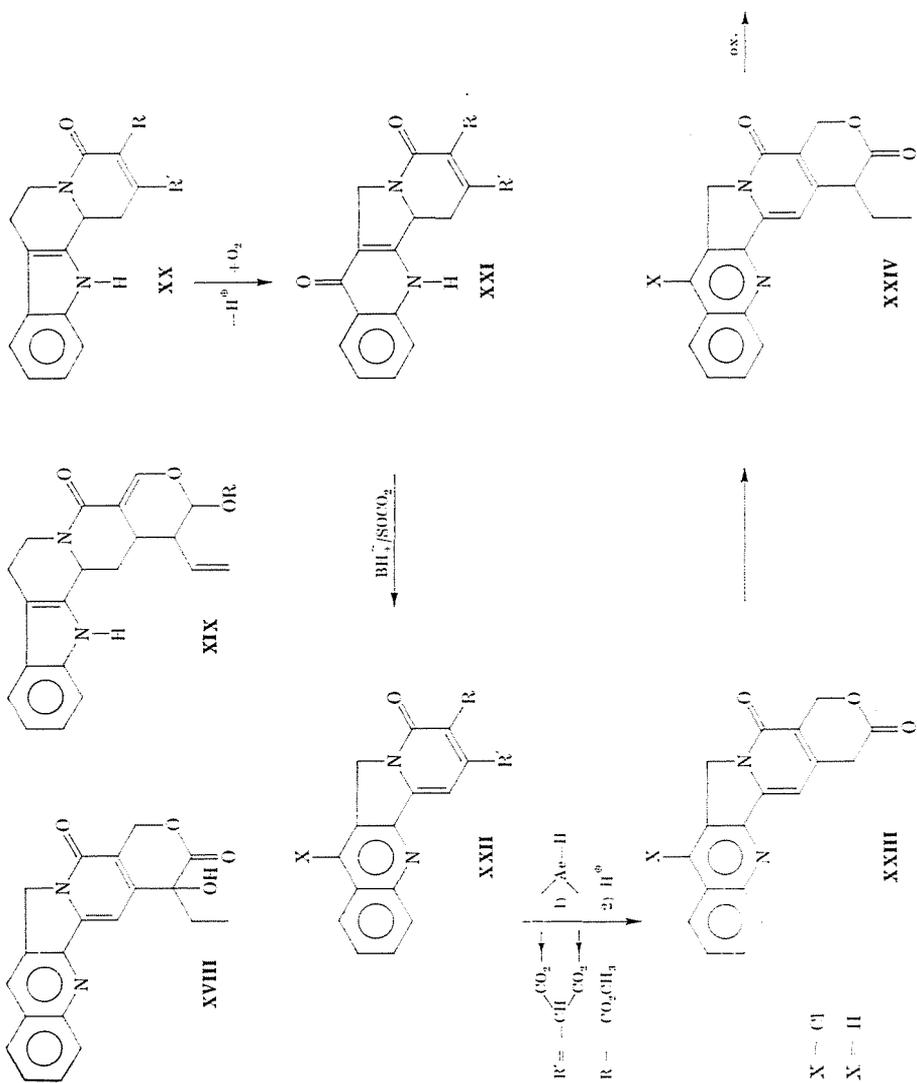


Bekanntlich ist nun die stereoselektive Reduktion α,β -ungesättigter Ketone wegen der durch die Doppelbindung bedingten weitgehenden Ähnlichkeit der Angriffebenen besonders problematisch, Herrn STAHL im Hannoveraner Labor ist es nun gelungen, diese Aufgabe unter Verwendung des kürzlich von COREY eingeführten Limonenthexyl-lithiumborhydrids zu lösen. Die Reduktion liefert die Carbinole im Verhältnis 70 : 30 und aufgrund der starken

Anreicherung des einen Epimeren gelang nun auch die chromatographische Abtrennung dieser Verbindung. Damit ist, obwohl die Konfiguration dieses Carbinols noch nicht bekannt ist — und sie wird sich wohl am besten aus dem bei der Weiterreaktion zu erwartenden Olefine herleiten lassen — ein stereoselektiver Zugang für diese biogenetisch wichtige Verbindung eröffnet.

Abschließend lassen Sie mich noch einiges über unsere Bemühungen, die für die Biogenese des Camptothecins **XVIII** wichtigen Reaktionsschritte zu simulieren, berichten. Das Camptothecin wurde in den sechziger Jahren von WALL und Mitarbeitern aus pflanzlichem Material isoliert und strukturell gesichert. Die Verbindung hat dann sehr rasch erhebliches Interesse gefunden, als seine anti-Tumor und vor allem seine anti-Leukämie-Wirkung bekannt wurde. Obwohl ein Indolring nicht mehr sichtbar ist, wurde von WENKERT ein biogenetischer Zusammenhang mit den Indolalkaloiden erwogen und zwar aufgrund der auch hier auftretenden aliphatischen C₁₀-Einheit. Eine frappierende strukturelle Ähnlichkeit mit einem von BATTERSBY aus der biogenetischen Primärschubstanz Vincosid erhaltenen Umwandlungsprodukt **XIX** ist besonders bemerkenswert. Da Camptothecin offensichtlich massiven oxydativen Bedingungen ausgesetzt worden ist, (Pyridon, tert. Carbinol) untersuchten wir die Autoxydation α,β -ungesättigter Lactame **XX** in der Indolreihe und fanden, daß sowohl hier als auch bei anderen Indolderivaten eine glatte Chinolonbildung **XXI** abläuft. Bei der anschließenden milden Chlorierung in Dimethylformamid bei Raumtemperatur wurde unter begleitender Dehydrierung eine überaus glatte Bildung des Camptothecinchromophors **XXII** beobachtet. Man erkennt also, daß dieses Ringsystem tatsächlich in zwei einfachen und mit hohen Ausbeuten ablaufenden Reaktionen zu realisieren ist. In wenigen Reaktionsschritten, die hier nicht im Detail erörtert werden sollen, synthetisierten wir sodann den Di-tert.butyl-mono-methylester dieser Serie, und nach einigem Experimentieren gelang es uns tatsächlich mit hoher Ausbeute ausschließlich den Methylester zu reduzieren. Besondere Schwierigkeiten bereitet hierbei das Pyridonsystem, das erstaunlich glatt von verschiedenen Reduktionsmitteln angegriffen wird. Erfolgreich waren wir schließlich mit Di-iso-butyl-aluminiumhydrid-Lösungen in Toluol. Zugabe dieses Reagenzes zur Lösung der Substanz in Äthylenglykoldimethyläther ergab in hoher Ausbeute das Carbinol, das dann mit Trifluoressigsäure unter Esterspaltung und Decarboxylierung das Ringgerüst des Camptothecins **XXIII** lieferte. Wurde vor der Hydridreduktion das Halogenatom durch katalytische Hydrierung entfernt, so erhielt man auch die chlorfreie Verbindung.

Die Alkylierung mit Äthyljodid konnte noch nicht zu optimalen Ausbeuten gebracht werden, ergab aber inzwischen genügend von dieser Äthylverbindung **XXIV**, an der die oxydative Einführung der Hydroxylgruppe studiert werden kann. Milde Oxydation mit Ce IV liefert das gewünschte Resultat, wodurch nahegelegt wird, daß tatsächlich auch dieser Schritt in



der Pflanze nach Ausbildung des Pyridonringes ohne Schwierigkeiten verlaufen kann. Neben einem synthetischen Zugang zu diesem sehr wirksamen Naturstoff lieferten also diese Untersuchungen auch einige Hinweise auf die vermutliche Biogenese.

Abschließend ist es mir eine große Freude mit Dank die Namen all der fleißigen und einfallreichen Kollegen zu nennen, mit denen ich das Vergnügen hatte, in dieser Periode zusammenzuarbeiten und denen wir den größten Teil der soeben berichteten Resultate verdanken. In Berlin waren dies vor allem Herr Dr. Radunz und Herr Dr. Gaskell, zu denen sich dann Herr Dr. Korth und Herr Dr. Walkowiak gesellten, die diese Untersuchungen in Hannover fortsetzten und zwar zusammen mit Herrn Dr. Pike, der aus der Arbeitsgruppe von Prof. Scott an der Yale-University zu uns stieß, sowie den Herren Diplomchemikern Bliesener, Rackur, Stahl und Warneke.

Zusammenfassung

Als Beispiel der stereoselektiven Synthese von Indolalkaloiden wurde erst der Aufbau von Ajmalicin erwähnt. Man hat nach der ausgearbeiteten Methode die Möglichkeit, praktisch alle Chiralitätszentren der Hetero-Yohimbinreihe nach Wunsch aufzubauen. Der Autor beschäftigt sich mit einer wichtigen und bisher ungeklärten Frage, wie sich das Strychnos-Ringsystem, also das Ringgerüst des Strychnins aus Gessoschizin bildet. Anschließend wurde über die Bemühungen, die für die Biogenese des Camptothecins wichtigen Reaktionsschritte zu simulieren, berichtet.

Prof. E. WINTERFELDT, Technische Hochschule Hannover, B.R.D.