

dem Erkalten wird in 10 ml Salzsäure (1 mol/l) eingegossen. Der ölige Niederschlag wird abgetrennt und in 15 ml Natronlauge (1 mol/l) aufgenommen. Man filtriert, säuert das Filtrat mit konz. Salzsäure an. Gelbe Kristalle, Schmp. 195–205° (Benzol), Ausb. 0,34 g (53 %).  $C_{21}H_{19}N_3O_2S$  (377,5). MS (70 eV):  $m/e$  (%) = 377 ( $M^+$ , 17), 344 (7), 292 (17), 291 (75), 290 (9), 264 (20), 129 (32), 128 (26), 127 (17), 104 (68), 86 (100), 78 (45), 77 (84). IR (KBr):  $1605\text{ cm}^{-1}$ . UV/VIS (Ethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ) = 258 (26), 316 (13), 389 nm (4).

**5-(4-Brombenzoyl)-2,4-diphenyl-thiazol (7)**

a) 0,44 g (1,5 mmol) **1** werden unter Rühren mit 10 ml Ethanol und 1,7 ml ethanol. Natriumethylatlösung (1 mol/l) versetzt. Sobald eine klare Lösung entstanden ist, werden 0,5 g (1,8 mmol) p-Bromphenacylbromid zugegeben. Man rührt noch etwa 10 min nach und wäscht den Niederschlag mit Wasser. Ausb. 0,41 g (65 %). b) Analog a, nur mit 0,5 g (1,5 mmol) **4b**. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 151–152° (Acetonitril), Ausb. 0,5 g (79 %).  $C_{22}H_{14}BrNOS$  (420,3). IR (KBr):  $1615\text{ cm}^{-1}$ .

Für alle Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysenwerte vor.

**Literatur**

- 1 D. Briel und G. Wagner, *Z. Chem.* 25, 327 (1985).
- 2 R. N. Warrener und E. N. Cain, *Tetrahedron Lett.* 49, 4953 (1967).
- 3 M. Yokoyama, M. Nakamura, H. Ohteki, T. Imamoto und K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* 47, 1090 (1982).
- 4 I. Shibuya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55, 2158 (1982).
- 5 D. Briel und G. Wagner, *DD-Pat.*, angem. 23.08.1984.
- 6 D. Briel und G. Wagner, *Z. Chem.*, im Druck.
- 7 I. Shibuya und M. Kurabayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46, 3902 (1973).
- 8 N. Bhaduri und A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem.* 22B, 79 (1983).

[KPh 369]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1147–1150 (1985)

**Inhaltsstoffe tropischer Arzneipflanzen, 22. Mitt.<sup>1)</sup>**

**Totalsynthesen in der Hexalobin-Reihe**

**Constituents of Tropical Medicinal Plants, XXII<sup>1)</sup>: Total Syntheses in the Hexalobine Series**

Hans Achenbach\*, Dieter Franke und Christian Renner

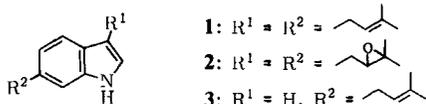
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie, Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstraße 19, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 20. August 1985

Kürzlich haben wir über die Isolierung und Strukturermittlung einer Reihe neuer diprenylierter Indole aus *Hexalobus crispiflorus* (Annonaceae) berichtet<sup>2</sup>. Wir wollen diese Verbindungen künftig als Hexalobine bezeichnen.

3,6-Bis-(3,3-dimethylallyl)-indol (**1**) war erstmals aus der Annonacee *Uvaria elliptiana*<sup>3</sup> isoliert worden und wurde später auch in *Hexalobus crispiflorus* neben dem Diepoxid **2** und 17 weiteren Verbindungen dieses Typs aufgefunden<sup>2,4</sup>. Inzwischen konnten wir verschiedene Hexalobine auch in *Hexalobus monopetalus* nachweisen<sup>4</sup>. Da ein Teil dieser Substanzen antimykotisch wirksam und ihre Isolierung aufwendig ist, haben wir uns mit Synthesen in dieser Substanzklasse befaßt.

Im folgenden soll über die Totalsynthese der Verbindungen **1** und **2** berichtet werden.



Zur Herstellung von **1** lag es nahe, 6-(3,3-Dimethylallyl)-indol (**3**) als Zwischenstufe zu verwenden und die zweite Prenylgruppe in der reaktiven 3-Position nachfolgend einzuführen. **3** ist als Naturstoff bereits seit längerem bekannt<sup>5-7</sup> und wurde auch synthetisch hergestellt. Diese Synthesen von *Plieninger* und *Sirowej*<sup>8</sup> sowie *Ishii* und *Murakami*<sup>9</sup> sind allerdings vergleichsweise aufwendig. Wir haben daher zunächst **3** auf einfacherem Wege durch 1,4-Hydrierung<sup>10</sup> eines *E/Z*-Gemisches von 6-(3-Methyl-1,3-butadienyl)-indol zugänglich gemacht. Die Synthese dieses Diens, das in der *E*-Form auch als Naturstoff vorkommt<sup>11,12</sup>), geschah durch Wittig-Reaktion von 2-Methylallyl-triphenylphosphoniumchlorid mit 6-Formylindol<sup>13,14</sup>) in Anlehnung an eine kürzlich publizierte Arbeit<sup>15</sup>). Umsetzung von **3** mit 3,3-Dimethylallylbromid in Essigsäure/Natriumacetat nach<sup>16</sup>) lieferte **1** in Ausbeuten um 30 %.

Zur Herstellung von **2** durch Epoxidierung aus **1** wurde vor der Reaktion mit 2,5 Äquiv. 3-Chlorperoxybenzoesäure die oxidationslabile Indol-Gruppierung als Tosylat geschützt<sup>17</sup>). Diese Schutzgruppe läßt sich mit ethanol. Natronlauge hydrolytisch entfernen<sup>17</sup>), ohne daß Nebenreaktionen an den Oxiranringen eintreten. Das freie epoxidierte Indol war mit natürlichem **2** chromatographisch und spektroskopisch identisch<sup>2,4</sup>).

Im rauschgekoppelten <sup>13</sup>C-NMR des Syntheseproduktes allerdings treten bei hoher Feldstärke (100,4 MHz) die Signale bei  $\delta = 64,3$  und  $65,1$  ppm verdoppelt auf ( $\Delta\delta = 0,02$  ppm), da im Zuge der Synthese **2** erwartungsgemäß als Diastereomeren-Gemisch anfiel.

Setzte man zur Epoxidierung nur 1 Äquiv. der Persäure ein, so erhielt man ein Gemisch, aus dem die Monoepoxide von N-tosyliertem **1** chromatographisch leicht abtrennbar waren. Hydrolyse nach<sup>17</sup>) führte zu den entsprechenden monoepoxidierten Indolen, von denen die in der Seitenkette am C-3 epoxidierte Verbindung als Naturstoff ebenfalls beschrieben ist<sup>2,4</sup>).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>4)</sup>.

### 6-(3,3-Dimethylallyl)-indol (3)

In eine siedende Lsg. von 1,83 g (10 mmol) 6-(3-Methyl-1,3-butadienyl)-indol, hergestellt nach Lit.<sup>13-15)</sup>, in 25 ml absol. Ethanol werden 2,0 g Na in kleinen Anteilen eingetragen (ca. 2,5 h). Man gießt den Ansatz auf Eis, neutralisiert und extrahiert mit Ether. Die Etherphasen werden gewaschen und getrocknet. Nach Abziehen des Ethers i. Vak. bleibt ein Öl, das bei Reinigung an SiO<sub>2</sub> [Cyclohexan/Essigester (9 + 1)] farblose Kristalle liefert: Ausb. 80 %; Schmp. 33,5–34,5° (Lit.<sup>8)</sup>: 33–34°).

### 3,6-Bis-(3,3-dimethylallyl)-indol (1)

Zu einer Lsg. von 1,85 g (10 mmol) **3** in 25 ml Essigsäure/Natriumacetat-Puffer (2,5 g Na-acetat in 25 ml 75proz. Essigsäure) gibt man 1,79 g (12 mmol) 3,3-Dimethylallylbromid. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird mit H<sub>2</sub>O auf 100 ml verdünnt, neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden gewaschen und getrocknet. Abziehen des Ethers i. Vak. hinterläßt ein rotbraunes Öl, dessen Reinigung an SiO<sub>2</sub> [Cyclohexan/Essigester (95 + 5)] farblose Kristalle vom Schmp. 35,5–36,5° (Lit.<sup>2)</sup>: 36–37°) liefert: Ausb. 30 %; C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N (253.4) Ber. C 85.3 H 9.15 N 5.5 Gef. C 85.3 H 9.33 N 5.6. Übereinstimmung in allen chromatographischen und spektroskopischen Daten mit dem Naturprodukt<sup>2-4)</sup>.

### 3,6-Di-(2,3-epoxy-3-methylbutyl)-1-tosylindol

Zu einer auf 0° abgekühlten Suspension von 0,11 g (4,5 mmol) NaH in 10 ml absol. DMF tropft man unter Rühren eine Lsg. von 0,76 g (3 mmol) **1** in 5 ml absol. DMF langsam zu. Danach wird 30 min bei 0° gerührt. Anschließend werden 0,69 g (3,6 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 5 ml absol. DMF zugeotropft. Nach 1 h Rühren bei 0° gießt man den Ansatz in 50 ml H<sub>2</sub>O und extrahiert mit Ether. Die Etherphasen werden mit 2N-NaOH und dann mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknen und Abziehen des Ethers i. Vak. verbleibt 3,6-Bis-(3,3-dimethylallyl)-1-tosylindol als öliger, dc-einheitlicher Rückstand, der ohne weitere Reinigung zur Epoxidierung eingesetzt wird: Ausb. 79 %.

Zu 0,86 g (5 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 50 ml absol. CHCl<sub>3</sub> tropft man bei –10° 0,82 g (2 mmol) des rohen 1-Tosylindols (s.o.) in 20 ml absol. CHCl<sub>3</sub>. Es wird 1 h bei –10° gerührt, dann innerhalb von 3 h auf Raumtemp. erwärmt. Man wäscht mit 2N-NaOH und dann mit H<sub>2</sub>O. Nach Trocknen und Abziehen des Lösungsm. wird an SiO<sub>2</sub> [Cyclohexan/Essigester (85 + 15)] gereinigt; man erhält die Titelverbindung als farbloses Öl: Ausb. 58 %. Alle spektroskopischen Daten entsprechen der Strukturformel.

### 3,6-Di-(2,3-epoxy-3-methylbutyl)-indol (2)

Zu 0,44 g (1 mmol) 3,6-Di-(2,3-epoxy-3-methylbutyl)-1-tosylindol in 5 ml Ethanol gibt man 5 ml 20proz. Natronlauge und erhitzt 2,5 h zum Sieden. Nach Verdünnen mit H<sub>2</sub>O extrahiert man mit Ether. Der Etherextrakt wird gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstandes über SiO<sub>2</sub> [Cyclohexan/Essigester (8 + 2)] fällt **2** als farbloses Öl an: Ausb. 64 %; C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (285.4) Ber. C 75.8 H 8.12 N 4.9 Gef. C 75.2 H 8.03 N 5.2.

**Literatur**

- 1 21. Mitt.: H. Achenbach, M. Stöcker und M. A. Constenla, *Z. Naturforsch.*, im Druck.
- 2 H. Achenbach, C. Renner und I. Addae-Mensah, *Heterocycles* 22, 2501 (1984).
- 3 H. Achenbach und B. Raffelsberger, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2571.
- 4 H. Achenbach und C. Renner, *Liebigs Ann. Chem.*, in Vorbereitung.
- 5 V. Benešová, Z. Samek, V. Herout und F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 34, 1807 (1969).
- 6 Nisshin Flour Milling Corp., Tobishi Pharmaceutical Corp.; China New Drug Industry Corp. (Erf. H. Yonehara, N. Otake, K. Onodera, S. Segawa, K. Kyo und T. Sasaki), *Jpn. Kokai Tokkyo Kohe* 79135300 (20. Okt. 1979); C.A. 92, 126908v (1980).
- 7 Y. Asakawa, M. Toyota, R. Takeda, C. Suire und T. Takemoto, *Phytochemistry* 20, 725 (1981).
- 8 H. Plieninger und H. Sirowej, *Chem. Ber.* 104, 2027 (1971).
- 9 H. Ishii und Y. Murakami, *Tetrahedron* 31, 933 (1975).
- 10 A. Klages, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 37, 2301 (1904).
- 11 M. N. Nwaji, S. O. Onyiriuka und D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 327.
- 12 Dissertation A. *Mühlenfeld*, Erlangen, in Vorbereitung.
- 13 Hoffmann-La Roche AG (Erf. A. D. Batcho und W. Leimgruber), *Ger. Offen.* 2057840 (27. Mai 1971); C.A. 75, 63605v (1971).
- 14 Sandoz AG (Erf. A. Hofmann und F. Troxler), *Franz. Pat.* 1394371 (2. April 1965); C.A. 63, 8322c (1965).
- 15 S. O. Onyiriuka und M. N. Nwaji, *J. Chem. Res. Synop.* 1983, 21.
- 16 G. Casnati, M. Francioni, A. Guareschi und A. Pochini, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2485.
- 17 R. E. Bowman, D. D. Evans und P. J. Islip, *Chem. Ind. (London)* 1971, 33.

[KPh 373]

---

**Berichtigung zum Beitrag****Synthese von 2,2a,3,4-Tetrahydro[1,2-d]benz[b]-1,4-oxazin-2,4-dionen, 2. Mitt.**

Karl-Hans Ongania\* und Margret Wallnöfer  
*Arch. Pharm. (Weinheim)* 318, 2 (1985)

In der Überschrift der Arbeit und in der der englischen Zusammenfassung (S. 2) sowie in den Überschriften zu den Verbindungen **19** und **20** (S. 10) muß es statt Tetrahydro-[1,2-*d*] lauten: Tetrahydro-azeto[1,2-*d*].

K.-H. Ongania

[Ph 850]