

- 4 E. Testa, L. Fontanella, L. Mariani und G. F. Cristiani, *Liebigs Ann. Chem.* **633**, 56 (1961); *dto.*, *Helv. Chim. Acta* **42**, 2370 (1959).
- 5 L. A. Paquette und J. F. Kelly, *J. Org. Chem.* **36**, 442 (1971).
- 6 J. N. Wells und O. R. Tarwater, *J. Pharm. Sci.* **60**, 156 (1971).
- 7 E. H. Gold und E. Babad, *J. Org. Chem.* **37**, 2208 (1972).
- 8 C. G. Krespan und A. P. King, *J. Org. Chem.* **39**, 1315 (1974).
- 9 a) E. Meyle, E. Keller und H.-H. Otto, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 802.
b) E. Meyle, H.-H. Otto und C. Kratky, *Monatsh. Chem.* **116**, 493 (1985).
- 10 V. Bazant, M. Capka, M. Cerny, V. Chvalovsky, K. Kochleofl, M. Kraus und J. Malek, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3303.
- 11 M. Cerny und J. Malek, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1739.
- 12 E. Meyle und H.-H. Otto, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **316**, 281 (1983).
- 13 J. M. Stewart, *J. Org. Chem.* **28**, 596 (1963).
- 14 D. D. Reynolds, M. K. Massad, D. C. Fields und D. L. Johnson, *J. Org. Chem.* **26**, 5109 (1961); E. L. Eliel, E. W. Della und M. M. Rogic, *J. Org. Chem.* **27**, 4712 (1962); D. L. Johnson (Eastman Kodak Co), US-Pat 3.260.718 (12. 6. 66), *C. A.* **65**, 15174b (1966); R. R. Luhowy und F. A. Meneghini (Polaroid (Corp.) US-Pat 3.919.277 (4. 11. 75), *C. A.* **84**, 30415r (1976); M. Taddèi, A. Papini, M. Fiorenza, A. Ricci und G. Seconi, *Tetrahedron Lett.* **24**, 2311 (1983).
- 15 G. J. Braz, *J. Gen. Chem.* **21**, 688 (1951), *C. A.* **45**, 9473e (1951).

[KPh 433]

Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 574–576 (1987)

Inhaltsstoffe tropischer Arzneipflanzen, 29. Mitt.¹⁾

Synthese des Annonidin B

Constituents of Tropical Medicinal Plants, XXIX¹⁾:

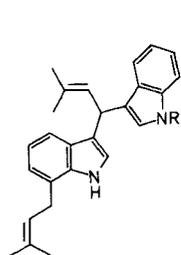
Synthesis of Annonidine B

Hans Achenbach* und Dieter Franke

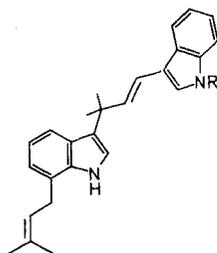
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie,
Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstraße 19, D-8520 Erlangen
Eingegangen am 27. März 1987

Kürzlich berichteten wir über die Synthese der Annonidine A, C und D²⁾, Vertreter einer neuen Gruppe prenylierter Bisindolalkaloide aus der westafrikanischen Arzneipflanze *Annonidium mannii* (Annonaceae)³⁾. – Inzwischen erfuhren wir von einer japanischen Forschergruppe⁴⁾, daß man dort ebenfalls Annonidin A hergestellt hat.

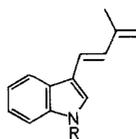
Diese Nachricht veranlaßt uns über die Synthese des Annonidin B (**1**) zu berichten. Während in den Annonidinen A, C und D formal Dimerisierungsprodukte von 6- bzw. 7-prenylierten Indolen vorliegen, ist in **1** 3-Prenylindol mit 7-Prenylindol verknüpft.



1: R = H
2: R = Tosyl



3: R = H
4: R = Tosyl



5: R = H
6: R = Tosyl

Der unterschiedliche Aufbau hat zur Folge, daß die säurekatalysierte Kondensation von 7-(3-Methyl-2-butenyl)indol²⁾ mit 3-(3-Methyl-1,3-butadienyl)indol (**5**)⁵⁾ – in Anlehnung an die Darstellung der Annonidine A, C und D – hier zu mehreren nicht näher identifizierten Substanzen führt. Unter diesen konnte **1** im DC nur in Spuren nachgewiesen werden. Die Umsetzung gelingt aber, wenn man die Reaktivität des Enaminsystems in **5** durch Tosylierung am N herabsetzt. Mit 3-(3-Methyl-1,3-butadienyl)-1-tosylindol (**6**) fallen in guter Ausbeute die tosylierten Bisindole **2** und **4** im Verhältnis 1:2 an. Dieses Gemisch läßt sich so gut trennen. Hydrolytische Abspaltung des Tosyl-Rests liefert **1** und das in natürlichem Substrat bisher nicht nachgewiesene **3**.

6, das wir bis jetzt noch nicht in reiner Form darstellen und charakterisieren konnten, wurde unmittelbar vor der Kondensation durch Wittig-Reaktion aus 3-Formyl-1-tosylindol⁶⁾ und 2-Methylallyltriphenylphosphoniumchlorid⁷⁾ hergestellt.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie in dankenswerter Weise gefördert.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.³⁾

3-(3-Methyl-1,3-butadienyl)-1-tosylindol (**6**)

Zu 700 mg (2 mmol) 2-Methylallyltriphenylphosphoniumchlorid⁷⁾, suspendiert in 7 ml absol. Ether, gibt man 1 ml (1.6 mmol) Butyllithium-Lösung (1.6 molar in Hexan) langsam zu. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. werden 300 mg (1 mmol) 3-Formyl-1-tosylindol⁶⁾ in 7 ml absol. THF innerhalb 30 min zugetropft. Anschließend rührt man die Suspension 15 h unter Schutzgasatmosphäre. Der Überstand wird zur Umsetzung mit 7-(3-Methyl-2-butenyl)indol eingesetzt.

Tosylierte Bisindole **2** und **4**

Zu 740 mg (4.0 mmol) 7-(3-Methyl-2-butenyl)indol²⁾ in 50 ml absol. Toluol gibt man unter Schutzgasatmosphäre 4 ml (= ca. 0.4 mmol) der frisch hergestellten Lösung des tosylierten Diens **6** (s. o.). Nach Zugabe von 5 Tr. CF₃COOH und 2 h Rühren bei Raumtemp. zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Chro-

matographie des Rückstands an SiO₂ mit Cyclohexan/Essigester (95+5) liefert 30 mg öliges **2** und 65 mg kristallines **4** (Schmp. 65–67° aus Cyclohexan); Gesamtausb. 45 %. Alle spektroskopischen Daten entsprechen den Strukturformeln.

Annonidin B (1)

Zu 21 mg (0.04 mmol) **2** in 1 ml EtOH gibt man 1 ml 20proz. NaOH und erhitzt 2.5 h zum Sieden. Nach Verdünnen mit H₂O extrahiert man mit Ether. Der Etherextrakt wird gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach Reinigung des Rückstands über SiO₂ mit Cyclohexan/Essigester (95+5) fällt **1** als farbloses Öl an, Ausb. 72 %; C₂₆H₂₈N₂ Ber. Mol.-Masse 368.2252. Gef. Mol.-Masse 368.2252 (ms). – Übereinstimmung in allen chromatographischen und spektroskopischen Daten mit dem Naturprodukt⁽³⁾.

Bisindol 3

In entspr. Weise wurden 52 mg (0.1 mmol) **4** umgesetzt. Chromatographische Reinigung an SiO₂ mit Cyclohexan/Essigester (9+1) lieferte **3** als farbloses Öl. Ausb. 48 %; C₂₆H₂₈N₂ Ber. Mol.-Masse 368.2252. Gef. Mol.-Masse 368.2252 (ms). – ¹³C-NMR (22.5 MHz, CDCl₃) δ = 137.5, 136.8, 136.5, 133.1, 126.2, 126.0, 125.3, 123.9, 122.4, 122.2 (2C), 121.2, 120.1, 119.9 (2C), 119.7, 119.2, 118.6, 115.8, 111.1, 37.4, 30.8, 29.0 (2C), 25.6, 17.9. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ = 7.93 (2H, bs), 7.86 – 6.93 (9H, m), 6.57 (2H, s), 5.43 (1H, tm, J₁ = 7 Hz), 3.54 (2H, bd, J = 7 Hz), 1.78 (6H, bs), 1.62 (6H, s).

Literatur

28. Mitt.: H. Achenbach, J. Groß, X. A. Dominguez, J. V. Star und F. Salgado, *Phytochemistry* 26, im Druck (1987); als 27. Mitt. soll gelten: X. A. Dominguez, C. Rombold, J. V. Star, H. Achenbach und J. Groß, *Phytochemistry* 26, im Druck (1987).
- H. Achenbach und D. Franke, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 320, 91 (1987).
- H. Achenbach und C. Renner, *Heterocycles* 23, 2075 (1985).
- M. Somei, persönliche Mitteilung (1987).
- K.-F. Cheng, Y.-C. Kong und T.-Y. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 48.
- D. D. Evans, *Aust. J. Chem.* 26, 2555 (1973).
- J. Wolinsky, B. Chollar und M. D. Baird, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2775 (1962).

[KPh 434]

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987 – Printed in the Federal Republic of Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg. – Anzeigenleitung: R. J. Roth, D-6940 Weinheim – VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Prof. Dr. Helmut Grünewald und Hans Dirk Köhler), Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwandbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. – Satz: Rhein Hessische Druckwerkstätte, Alzey. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.