

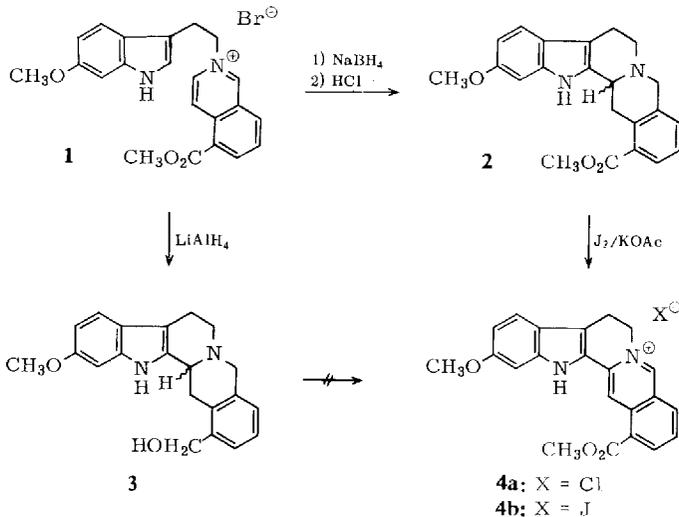
John A. Beisler

Notiz über eine einfache Synthese des Alstonilins

Aus dem National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases,
National Institutes of Health, Maryland, USA

(Eingegangen am 4. Juni 1970)

Alstonilin-hydrochlorid (**4a**) aus der Rinde von *Alstonia constricta* (F. Muell) ist ein nahezu voll aromatisiertes, rotes Alkaloid vom Benz[g]indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Typ wie Yohimbin, Reserpin und Sempervirin¹⁾. Die Struktur **4** von Alstonilin wurde von *Elderfield* und *Fischer*²⁾ durch die Synthese des (+)-Tetrahydro-alstonilinol (**3**) bei der Lithiumalanat-Reduktion von **1** sichergestellt. Da diese Autoren nicht in der Lage waren, die Methoxycarbonylgruppe wiederherzustellen, konnte die Methode nicht dazu verwendet werden, die Mutterverbindung **4** zu erhalten. Wenn es jedoch gelänge, milde Reaktionsbedingungen zu finden, die es ermöglichten, den reduktiven Ringschluß ohne Reduktion der Estergruppe auszuführen, könnte **1** vermutlich als ein Zwischenprodukt zur Synthese von **4** benutzt werden.



Wir haben gefunden, daß eine Mischung von Äther, Wasser und Methanol, die Natriumboranat enthält, ein solches mild reduzierendes Medium ist, das wirkungsvoll Indolyläthylpyridinium-bromide in Hexahydro-chinolizine überführt³⁾. Außerdem wurden einige verwandte Alkaloide von *Gambir* nach diesem Verfahren synthetisiert⁴⁾.

1) R. C. Elderfield und W. L. Hawkins, J. org. Chemistry 7, 573 (1942).

2) R. C. Elderfield und B. A. Fischer, J. org. Chemistry 23, 949 (1958).

3) E. M. Fry und J. A. Beisler, J. org. Chemistry 35, 2809 (1970).

4) J. A. Beisler, Tetrahedron [London] 26, 1961 (1970).

Durch die milde Reduktion des Salzes **1** mit Boranat und die nachfolgende Behandlung mit Salzsäure erhält man (\pm)-Tetrahydro-alstonilin (**2**) bereits in guter Ausbeute. Dehydrierung von **2** mit Jod und Kaliumacetat in Äthanol gibt Alstonilin-hydrochlorid (**4b**), das in jeder Hinsicht mit dem Naturprodukt übereinstimmt.

Obschon eine Synthese von **4** bereits bekannt ist⁵⁾, glauben wir, daß die hier beschriebene eine Verbesserung in Bezug auf Kürze und Ausbeute bedeutet.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Äthanol mit dem Beckman DB-G, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer 421 und die Massenspektren mit dem Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6 aufgenommen. Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert.

(\pm)-Tetrahydro-alstonilin (**2**): Zu einer Lösung von 550 mg *Natriumcyanid* und 45 mg *Natriumborant* in 0,7 ccm Wasser werden 1,5 ccm Methanol und 7 ccm Äther sowie bei Raumtemp. unter gutem Rühren 515 mg (1,17 mMol) **12** gegeben. Nach 5 Min. löst sich das orangefarbene suspendierte Material unter Entfärbung. Man trennt die Ätherphase ab, extrahiert die wäßrige Lösung zweimal mit Äther und trocknet die Äther-Auszüge über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man den Rückstand in frischem Äther auf und behandelt ihn mit 10 ccm 3*n* HCl. Danach wird der Äther auf einem Wasserbad entfernt und der Niederschlag sowie die saure Lösung werden noch 10 Min. erhitzt. Einige ccm Aceton trennen ein fast weißes Pulver ab, welches abfiltriert wird. Ausb. an **2-Hydrochlorid** 341 mg (73%). Aus Methanol 320 mg Nadelchen, die sich oberhalb 200° langsam zersetzen.

Nach Zusatz einiger Tropfen verd. *Kalilauge* kristallisiert die freie Base aus einer methanolischen Lösung des Hydrochlorids. Aus Methanol breite, farblose, Methanol enthaltende Nadeln von **2**, Schmp. 186–188° (Lit.⁶⁾; 191–193°, korr.).

IR (CHCl₃): CH₃OH 3630; NH 3470; „Bohlmann-Bande“ 2480, 2808, 2758; C=O 1711; Ester 1152/cm.

Massenspektrum: Ber. 362.1630 Gef. *m/e* 362.1637.

Alstonilin-hydrojodid (**4b**): Mit einigen Veränderungen wurde die Dehydrierung von *Elderfield*⁷⁾ benutzt. 240 mg (0,603 mMol) **2-Hydrochlorid** in 30 ccm 0,1*n* äthanolischem *Kaliumacetat* werden in eine heiße Lösung von 2,5 g *Kaliumacetat* und 1,25 g *Jod* in 50 ccm Äthanol gegossen. Nach 5 Min. auf dem Wasserbad scheiden sich orangerote Kristalle ab, die abfiltriert, mit Äthanol mehrmals gewaschen und kurz mit 20 ccm Methanol ausgekocht werden. Dabei erhält man 270 mg (92%) **4b**, dessen UV-Spektrum mit den Literaturangaben übereinstimmt. Schmp.: bei 210° fängt allmähliche Zersetzung an.

Das *Pikrat* kristallisiert aus einer methanolischen *Natriumpikrat* enthaltenden Lösung in Form von dunkelroten Mikrokristallen, Zers.-P. 297° (Lit.⁵⁾; 294°). Das Syntheseprodukt ergibt ein mit der Literatur⁵⁾ übereinstimmendes IR-Spektrum (KBr).

⁵⁾ Y. Ban und M. Seo, J. org. Chemistry **27**, 3380 (1962); Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 1296 (1964).

⁶⁾ R. C. Elderfield und S. I. Wythe, J. org. Chemistry **19**, 683 (1954).

⁷⁾ l. c.²⁾, und die dort zit. Lit.