

Jochen Warneke und Ekkehard Winterfeldt

Reaktionen an Indolderivaten, XVI¹⁾

Die autoxydative Indol-Chinolon-Umwandlung eines Camptothecin-Modells

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Hannover

(Eingegangen am 1. März 1972)

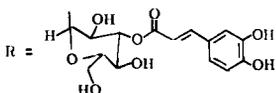
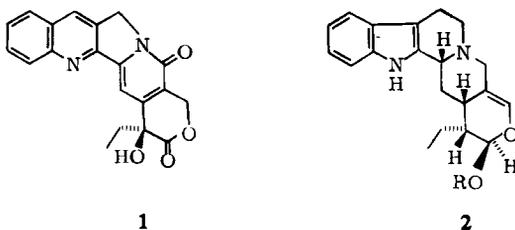
Die pentacyclische Modellverbindung **10** wurde durch autoxydative Indol-Chinolon-Umlagerung in **12** umgewandelt und dieses über einige einfache Reaktionsschritte (\rightarrow **14** \rightarrow **15**) in den aromatischen Grundkörper **11** des Camptothecins (**1**) übergeführt.

Reactions with Indole Derivatives, XVI¹⁾

The Autoxidative Indole-quinolone Rearrangement of a Camptothecin Model Compound

The pentacyclic model compound **10** is transformed into **12** by autoxidative indole-quinolone rearrangement. **12** yields in some simple reaction steps (\rightarrow **14** \rightarrow **15**) the aromatic camptothecin analogue **11**.

Das pentacyclische Alkaloid Camptothecin (**1**), das von Wall²⁾ aus der Rinde und dem Holz des in Zentralchina heimischen Baumes *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) isoliert worden war, erwies sich als eine der aktivsten natürlich vorkommenden anti-Tumor-wirksamen Substanzen³⁾. In Tierversuchen wurde hohe Aktivität gegen Leu-

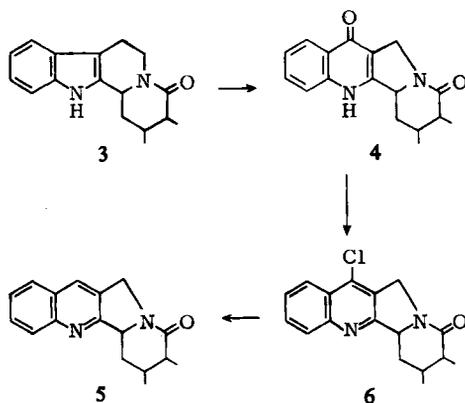


¹⁾ XV. Mitteil.: E. Winterfeldt, J. M. Nelke und T. Korth, Chem. Ber. 104, 802 (1971).

²⁾ M. E. Wall, M. G. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. Mc Phail und G. A. Sim, J. Amer. chem. Soc. 88, 3888 (1966).

³⁾ Siehe M. E. Wall, in Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin 1969, 4. Internationales Symposium Biochemie und Physiologie der Alkaloide, Halle (Saale), 25.–28. Juni 1969, S. 77.

kämie sowie Wachstumsinhibierung bei Darm- und Rectum-Carcinomen beobachtet. Der von *Wenkert* geforderte⁴⁾ biogenetische Zusammenhang mit den Indolalkaloiden geht vor allen Dingen aus der Struktur des Rubescins (**2**) hervor, das kürzlich von *Blackstock* und *Brown*⁵⁾ aus *Adina rubescens* isoliert wurde und dessen Übergang in das Pyridon-lacton des Camptothecins durch Red-Ox-Prozesse möglich sein sollte. Die Modellreaktion für die Indol-Chinolin-Umwandlung wurde von uns in der unter milden autoxydativen Bedingungen glatt ablaufenden Indol-Chinolon-Umlagerung aufgefunden⁶⁾. Es zeigt sich dabei, daß ganz generell Verbindungen des Typs **3** durch Protonenacceptoren und Sauerstoff in die Chinolone **4** übergeführt werden, womit ein einfacher Zugang zum Ringgerüst des Camptothecins zur Verfügung steht.



Die anschließende Überführung in das unsubstituierte Chinolin **5** kann durch Standardmethoden über das Chlorderivat **6** erfolgen⁶⁾, jedoch konnten hier inzwischen noch wichtige experimentelle Verbesserungen vorgenommen werden⁷⁾. Hydrierung erzeugt dann die Chinolinderivate **5**. Es liegt nahe, diese Reaktionen bei einer biogenetisch orientierten Totalsynthese des Camptothecins anzuwenden, und wir entschlossen uns daher, die Umwandlung der leicht zugänglichen pentacyclischen Indolverbindung⁸⁾ **10** in das einfache aromatische Analogon **11** des Camptothecins als Modellreaktion zu studieren. **11** ist bald nach Bekanntwerden der Camptothecin-Struktur auf einem völlig anderen Wege von *Shamma* und *Novak*⁹⁾ totalsynthetisch bereitet worden, so daß die Möglichkeit des Produktvergleichs gegeben war.

Das Lactam **10** wurde über den Amidester **7**, der nach *Clemo* und *Swan*¹⁰⁾ leicht darstellbar ist, erhalten. Bischler-Napieralski-Cyclisierung führt dann zu **8**. Diese Verbindung geht nun, wie in der Literatur mehrfach beschrieben^{10, 11)}, im alkalischen oder neutralen Medium rasch in das ungesättigte Lactam **9** über, das sich, wie *Schlitt-*

4) *E. Wenkert, K. D. Dave, R. G. Lewis und P. W. Sprague, J. Amer. chem. Soc.* **89**, 6741 (1967).

5) *W. P. Blackstock und R. T. Brown, Tetrahedron Letters* [London] **1971**, 3727.

6) *E. Winterfeldt, Liebigs Ann. Chem.* **745**, 25 (1971).

7) *E. Winterfeldt und H. Radunz, Chem. Commun.* **1971**, 374.

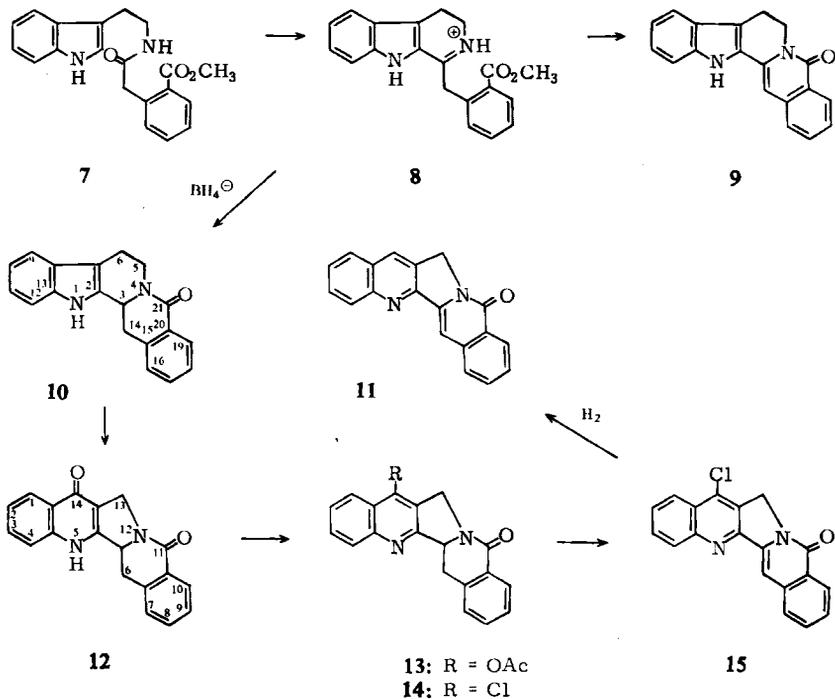
8) *C. Ribbens und W. Th. Nauta, Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **79**, 854 (1960).

9) *M. Shamma und L. Novak, Tetrahedron* [London] **25**, 2275 (1969).

10) *G. R. Clemo und G. A. Swan, J. chem. Soc. [London]* **1949**, 487.

11) *E. Schlittler und R. Spettel, Helv. chim. Acta* **31**, 1199 (1948).

ler zeigte, einer Hydrierung widersetzt. Auch bei der Boranatreduktion von **8** wird, wie wir fanden, bereits eine erhebliche Menge **9** gebildet, da das Reaktionsmedium während der Boranatreduktion natürlich alkalisch wird.



Die besten Ausbeuten an **10** erhielt man, wenn die Cyclisierung mit Phosphoroxchlorid unter Stickstoff bei 50° im Dunkeln durchgeführt und das Phosphoroxchlorid anschließend nicht vollständig abgesaugt wurde. Die verbleibenden Phosphoroxchloridreste hydrolysieren beim anschließenden Aufnehmen in wässrigem Methanol und wirken dann bei der darauf bei 0° durchgeführten Boranatreduktion als Puffer. Das auf diese Weise gewonnene Lactam erwies sich als identisch mit einem von *Ribbens* und *Nauta*⁸⁾ auf anderem Wege gewonnenen Produkt.

Zur Autoxydation wurde das Lactam **10** in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriumhydrid 4 Stunden unter Sauerstoff bei Raumtemperatur gerührt. Das sich bildende Chinolon **12** ist vor allem durch die charakteristische UV-Absorption bei 326 und 313 m μ sowie durch entsprechende IR-Banden bei 1635, 1565 und 1505/cm leicht zu diagnostizieren.

Die Schwerlöslichkeit von **12** verhindert zwar die Aufnahme eines Kernresonanzspektrums, erlaubt es aber andererseits, die Verbindung leicht von allen Verunreinigungen abzutrennen. Um zu einem besser löslichen Derivat zu gelangen, acetylierte man mit Acetanhydrid/Pyridin und erhielt dabei das Acetat **13**, dessen spektroskopische Daten mit dieser Struktur in bester Übereinstimmung sind (s. exp. Teil). Zur

Überführung in **11** bietet sich Chlorierung mit anschließender Hydrogenolyse an. Derartige Halogenierungen werden normalerweise durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid durchgeführt¹²⁾, jedoch hatte sich diese Methode schon an einfachen Verbindungen dieses Typs als unbefriedigend erwiesen⁶⁾. Viel bessere Resultate wurden mit dem System Thionylchlorid/Dimethylformamid bei Raumtemperatur erzielt. Unter diesen Bedingungen ist die Überführung des Chinolons in das Chlorchinolin **14** bereits nach wenigen Minuten beendet, wie die UV-spektroskopische Verfolgung der Reaktion zeigt. Zu diesem Zeitpunkt tritt jedoch auch bereits schwache UV-Absorption bei 375 m μ auf und deutet auf eine begleitende Dehydrierung zum Pyridonsystem im Ring D. Dieser zweite Prozeß ist, wie die Extinktion der Bande bei 375 m μ anzeigt, nach zwei Stunden bei Raumtemperatur beendet.

Diese Beobachtung ist für die Totalsynthese des Camptothecins von großem Wert, lehrt sie doch, daß der Übergang des Dihydropyridons in das Pyridonsystem ein überaus leicht verlaufender Reaktionsschritt ist, der somit wahrscheinlich auch bei der Biogenese dieses Systems bereits unter recht milden Bedingungen verlaufen kann. Gleichzeitig wird mit dieser Reaktion die Chlorierung des Chinolons mit der Dehydrierung des Dihydropyridonringes verknüpft, was sofort zum Chromophor des Camptothecins führt.

Es besteht noch Unklarheit darüber, wie die Einführung dieser zusätzlichen Doppelbindung im Detail erfolgt, sicher ist lediglich, daß das entsprechende Chlorchinolin **14** als Zwischenprodukt auftritt, denn es wurde an einem anderen Beispiel im Zuge der Camptothecin-Synthese isoliert und charakterisiert und anschließend durch weitere Behandlung mit Thionylchlorid und Dimethylformamid in das Pyridonsystem übergeführt¹³⁾. Grundsätzlich ist für diese Reaktion an eine Chlorierung der Benzylposition im Dihydropyridonring D mit anschließender Abspaltung von Chlorwasserstoff zu denken. Daß derartige Chlorierungen unter den Bedingungen dieser Reaktion prinzipiell möglich sind, wird in der nachstehenden Arbeit¹³⁾ demonstriert. Es steht somit in der Autoxydation mit darauf folgender Chlorierungs-Dehydrierungs-Sequenz eine sehr einfache und die Biogenese simulierende Umwandlungsmöglichkeit von Indolverbindungen in das Ringgerüst des Camptothecins zur Verfügung, die lediglich noch auf entsprechend geeignete Vorstufen angewendet werden muß.

Um einen Vergleich mit dem von *Shamma* synthetisierten Produkt zu ermöglichen, wurde durch Hydrierung mit Palladiumkatalysator in Methanol dehalogeniert und in hoher Ausbeute eine Substanz gewonnen, die sich in IR- und UV-Spektrum sowie Schmelzpunkt und dünnschichtchromatographischem Verhalten mit einer von Prof. *Shamma* freundlicherweise zur Verfügung gestellten Probe als identisch erwies.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für großzügige finanzielle Förderung.

¹²⁾ E. Späth und J. Pikl, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2244 (1929).

¹³⁾ M. Boch, T. Korih, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **105**, 2126 (1972), nachstehend.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Perkin-Elmer 457 Grating Spectrometer und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DB-GT-Gerät gemessen. Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel der Korngröße 0.3–0.5 mm. Die Dünnschichtvergleiche wurden mit DC-Mikrokarten SIF der Firma Riedel de Haen und DC-Folien Kieselgel 254/366 der Firma Woelm durchgeführt, als Laufmittel diente das System Methylenchlorid/5% Methanol. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Bestimmungsapparat Typ SP 1 der Firma E. Bühler ermittelt und sind unkorrigiert. Die Massenspektren wurden mit dem CH-5 bei den jeweils angegebenen Temperaturen und einem Ionisierungspotential von 70 eV und die Kernresonanzspektren mit dem Varian HA 100 bzw. A 60 (Tetramethylsilan innerer Standard) aufgenommen. Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova in der mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

21-Oxo-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (10): 334 mg des *Amidesters* 7¹⁰⁾ erhitze man in 10 ccm *Phosphoroxychlorid* 4 Stdn. im Dunkeln unter Stickstoff auf 50°. Dann wurde i. Vak. so weit eingeeengt, daß noch etwa 500 mg Gesamtmenge zurückblieben, die unter Eiskühlung in 20 ccm Methanol/5% Wasser gelöst wurden. Bei 0° versetzte man dann langsam unter Rühren mit 300 mg *Natriumborboranat*, ließ anschließend 30 Min. bei Raumtemp. stehen, dampfte i. Vak. zur Trockne ein, nahm mit Wasser auf und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Den nach Eindampfen des Solvens verbleibenden Rückstand chromatographierte man an Kieselgel und erhielt mit Methylenchlorid/5% Methanol direkt 50 mg (20%) **10** vom Schmp. 242–246° (Zers.).

UV: λ_{\max} 288, 279, 262, 221 m μ (qualitativ).

IR (KBr): C=O 1630, Aromat 1610, 1580, 745, NH 3250/cm.

NMR (CDCl₃): NH s τ 1.8 (1) breit, aliph. Protonen 7.15–6.58 (5) m und 5.12–4.70 (2) m, arom. Protonen 3.6–2.4 (7) m, 1.84 (1) dd, $J = 9$; $J = 2.5$.

MS (130°): M⁺ 288 ME (100%), 273 (45%), 230 (15%), 169 (30%), 144 (15%), 118 (25%).

C₁₉H₁₆N₂O (288.3) Ber. C 79.14 H 5.59 N 9.71 Gef. C 78.93 H 5.63 N 9.47

11.14-Dioxo-5.5b.6.11.13.14-hexahydro-benz[6.7]indolizino[1.2-b]chinolin (12): 100 mg des *Lactams* **10** in 20 ccm absol. Dimethylformamid wurden mit 18 mg *Natriumhydrid* 4 Stdn. bei Raumtemp. unter *Sauerstoff* gerührt. Man goß dann auf Eiswasser, versetzte mit einem Tropfen Salzsäure und extrahierte erschöpfend mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Methylenchlorid und erhielt 57 mg (55%) des *Chinolons* **12** vom Schmp. 360° (Zers.).

UV: λ_{\max} 326, 313, 233, 212 m μ (qualitativ).

IR (KBr): C=O 1660, Chinolon 1635, 1565, 1505, NH 3420/cm.

MS (280°): M⁺ 302 ME (100%), 300 (80%), 272 (40%).

C₁₉H₁₄N₂O₂ (302.3) Ber. C 75.49 H 4.67 N 9.27 Gef. C 75.63 H 4.63 N 9.40

14-Acetoxy-11-oxo-5b.6.11.13-tetrahydro-benz[6.7]indolizino[1.2-b]chinolin (13): 100 mg des *Chinolons* **12** ließ man in 5 ccm *Pyridin* und 5 ccm *Acetanhydrid* 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen und dampfte anschließend i. Vak. zur Trockne, den Rückstand nahm man in Methylenchlorid auf und schüttelte mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung aus. Den nach Eindampfen verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Äther und erhielt 98 mg (90%) **13** vom Schmp. 227° (Zers.).

UV: λ_{\max} 316, 303, 227 m μ (qualitativ).

IR (KBr): C=O 1650, 1770, Aromat 1605, 1575, 745/cm.

NMR (CDCl₃): CH₃CO τ 7.53 (3) s, tert. Proton 6.83 (1) t, CH₂ 5.03 (2) q, 6.35 (1) m, 4.75 (1) m, arom. Protonen 1.8–2.8 (8) m.

MS (140°): M⁺ 344 ME (45%), 302 (100%) → M* 265, 285 (90%) → M* 236, 273 (10%), 271 (10%), 255 (5%), 343 (5%), 182 (10%), 146 (5%), 128 (10%), 118 (50%).

C₂₁H₁₆N₂O₃ (344.4) Ber. C 73.23 H 4.68 N 8.13 Gef. C 73.35 H 4.57 N 8.11

11-Oxo-11.13-dihydro-benz[6.7]indolizino[1.2-b]chinolin (11): 57 mg des *Chinolons 12* in 16 ccm Dimethylformamid versetzte man unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0.44 ccm frisch dest. *Thionylchlorid* in 4 ccm *Dimethylformamid*. Nach 3 Stdn. im Dunkeln bei Raumtemp. goß man auf eiskalte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach Abdampfen des Methylenchlorids verbleibenden Rückstand hydrierte man in 15 ccm Methanol nach Zusatz von 12 mg *Palladium/Bariumsulfat* 20 Min. bei Raumtemp. Sodann filtrierte man vom Katalysator ab, goß in Wasser ein, extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid und schüttelte die Methylenchloridphase zuerst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Anschließend destillierte man das Solvens i. Vak. ab und erhielt 35 mg (65%) **11** vom Schmp. 289–291° (Lit.⁹): 294°), identisch im UV- und IR-Spektrum (KBr) sowie dünnschichtchromatographisch mit authent. Material.