

## Isolierung und Synthese des 5-Ethyl-2-methyl-11H-pyrido[3,4-a]-carbazolium-hydroxids, ein neuer Indolalkaloidtyp aus *Aspidosperma gilbertii*

Edson Conde Miranda<sup>1)</sup>, Carl Heinz Brieskorn<sup>a</sup> und Siegfried Blechert<sup>b\*</sup>

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg<sup>a</sup>,  
Am Hubland, D-8700 Würzburg, und

Institut für Organische Chemie der Universität Hannover<sup>b</sup>,  
Schneiderberg 1 B, D-3000 Hannover

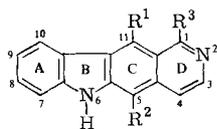
Eingegangen am 21. Januar 1980

Aus der Rinde von *Aspidosperma gilbertii* konnten geringe Mengen (1.5 mg) eines neuen Indolalkaloid-Typs **5** isoliert werden. Durch eine kurze und effiziente Synthese ist der Naturstoff in Grammengen leicht erhältlich.

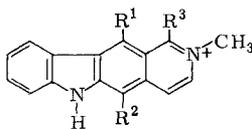
### Isolation and Synthesis of 5-Ethyl-2-methyl-11H-pyrido[3,4-a]carbazolium Hydroxide, a New Indole Alkaloid Type from *Aspidosperma gilbertii*

Small quantities (1.5 mg) of a new indole alkaloid type **5** have been isolated from the bark of *Aspidosperma gilbertii*. A short, efficient synthesis of the natural product is presented, thus making it available on a gram scale.

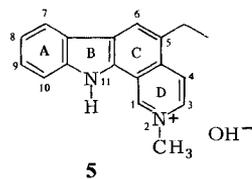
Einige 6H-Pyrido[4,3-b]carbazole wie beispielsweise Olivacin (**1**), Ellipticin (**2**) oder deren Quartärsalze **3** und **4** wurden als Naturstoffe in Apocynaceen der Gattungen *Aspidosperma* und *Ochrosia* gefunden<sup>2)</sup>. Diese linear anellierte tetracyclischen Verbindungen sowie einige ihrer Derivate haben aufgrund der tumorinhibierenden Eigenschaften<sup>3)</sup> ein besonderes Interesse ausgelöst<sup>4)</sup>.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>1</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>2</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>3</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>4</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H



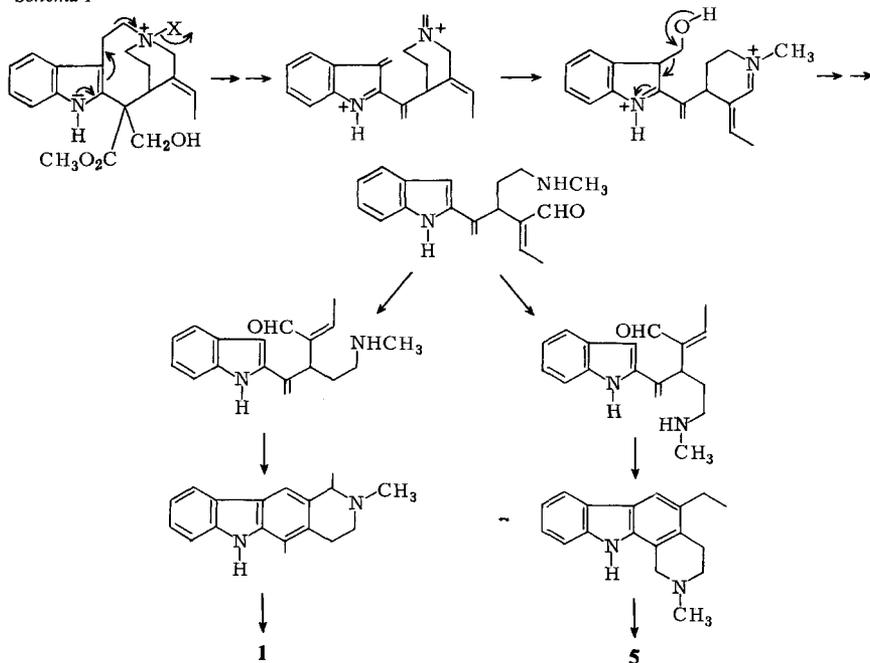
**5**

Bei der Untersuchung der Inhaltsstoffe der von dem brasilianischen Botaniker A. P. Duarte entdeckten Spezies *Aspidosperma gilbertii* fanden wir neben **1** und **2** erstmals ein tetracyclisches Indolalkaloid **5** mit einem angular anellierte Pyridiniumring D.

## Konstitution

**5** ist ein gelbes, schwer lösliches Salz ( $C_{18}H_{17}N_2^+OH^-$ , Kationenmasse 261.1391). Der UV-spektroskopische Vergleich mit den Isomeren **3** und **4** zeigt eine um ca. 20 nm längerwellige Absorptionsbande mit stark erhöhter Extinktion bei 435 nm, was gegen ein linear anelliertes tetracyclisches Grundgerüst vom Olivacin-Typ spricht. Da jedoch die Reduktion von **5** mit Natriumborhydrid in Methanol ebenso rasch wie die von **3** oder **4** zum typischen Carbazolchromophor führt, kann schon aus diesen Fakten auf ein Pyridocarbazol mit angular anelliertem Pyridiniumring geschlossen werden. Das  $^1H$ -NMR-Spektrum untermauert diese Annahme und zeigt zudem noch einen Ethyl-Substituenten. Die spektroskopischen Daten gestatten mehrere Konstitutionsvorstellungen. Biogenetische Überlegungen favorisieren jedoch Verbindung **5**. In Analogie zu der von *Potier* und *Janot*<sup>5)</sup> vorgeschlagenen Biosynthese für Olivacin (**1**) ist aus Stemmadenin auch die Entstehung des 5-Ethyl-2-methyl-11*H*-pyrido[3,4-*a*]carbazolium-Salzes (**5**) denkbar (Schema 1). Wir synthetisierten diese Verbindung und fanden eine völlige Übereinstimmung der UV-, IR-, NMR und MS-Daten mit denen des Naturstoffs.

Schema 1

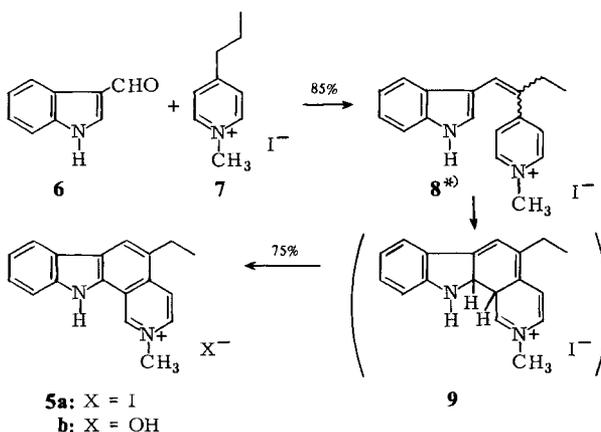


## Synthese

In Anlehnung an eine Arbeit von *Joule* et al.<sup>6)</sup> entwickelten wir ein einfaches und effizientes Verfahren zur Darstellung von **5** (Schema 2), das bereits als Syntheseintermediat beschrieben wurde. Die für diese Verbindung angegebenen Daten weichen jedoch aus für uns unerklärlichen Gründen z.T. erheblich von unseren Daten ab. Als Ausgangsprodukte verwendeten wir die beiden käuflichen Verbindungen 3-Indolcarbaldehyd (**6**) und 4-Propylpyridin, das sich mit Methyljodid leicht zu **7** quartarisieren

läßt. Dadurch wird die Acidität der benzylichen Protonen stark erhöht, so daß die Kondensation zum Olefin **8** bereits unter milden Bedingungen (Piperidin, Raumtemperatur) gelingt. **8** ist für eine anschließende Photocyclisierung<sup>7)</sup> zu einem Tetracyclus bestens geeignet. Der gewünschte Ringschluß ist schon durch die Einwirkung von Sonnenlicht möglich. Das dabei sicherlich durchlaufene Cyclohexadien **9** führt ohne Zusatz eines häufig üblichen Oxidationsmittels wie z. B. Iod direkt zum gewünschten Pyridocarbazol. Möglicherweise erfolgt hier aufgrund der hohen C – H-Acidität des Iminiumsalzes eine spontane Dehydrierung unter Ausbildung des Aromaten. Unsere praktisch zweistufige Synthese gelingt mit guten Ausbeuten und bedarf keinerlei chromatographischer oder anderer aufwendiger Trennverfahren. Damit ist das neue Alkaloid auch in größerem Maßstab gut zugänglich.

Schema 2



<sup>\*)</sup>Die Konfiguration wurde nicht bestimmt.

## Experimenteller Teil

Lösungsmittel wurden im Rotationsverdampfer unter Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von max. 60°C abgezogen. – Säulenchromatographie: Kieselgel Korngröße 0.063 – 0.200 mm, basisches Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0.063 – 0.200 mm. – Dünnschichtchromatographie: DC-Dünnschichtkarten der Firma Riedel-de Haën, präparative DC-Platten der Firma Macherey-Nagel & Co. – IR-Spektren: als KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer 457. – UV-Spektren: in Methanol, Beckman DB-GT. – Kernresonanz-Spektren: Bruker WH 90, Tetramethylsilan als Locksubstanz. – Massenspektren: CH 5-Gerät der Firma Varian MAT bei 70 eV und den angegebenen Temperaturen, hochauflösendes Massenspektrum MAT 711. – Die Analyse verdanken wir Frau E. Joritka im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Hannover.

*Isolierung:* Das Pflanzenmaterial wurde am 25.10.1965 von A. P. Duarte in Brasilien, Municipio de Formosa, Estado de Goiás, gesammelt (Herb. No. 129759). Der aus 20 kg Rinde eines 4 – 5 m hohen Baumes gewonnene ethanolische Extrakt wurde in 10 l verd. Essigsäure aufgenommen und nach 1 h filtriert. Das Filtrat wurde mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, neutralisiert und erneut extrahiert. Die vereinigte Chloroformlösung wurde eingedampft, der Rückstand auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

(Akt. III) gegeben und mit Chloroform/Methanol eluiert. Die vier letzten der gesammelten Fraktionen wurden an Kieselgel mit verschiedenen Laufmittelsystemen chromatographiert. Ausgewählte vereinigte Fraktionen wurden schließlich einer erneuten Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. I) unterworfen und die so erhaltenen Basen letztlich durch präparative DC gereinigt. Auf diese Weise isolierten wir 1.5 mg **5**, dessen UV-, IR-, NMR- und MS-Spektren mit denen des Syntheseprodukts übereinstimmen.

4-[1-Ethyl-2-(3-indolyl)ethenyl]-1-methylpyridinium-iodid (**8**): 1.4 g 4-Propylpyridin wurden mit  $\text{CH}_3\text{I}$  quartärisiert, in 50 ml Piperidin gelöst, mit 1.45 g 3-Indolcarbaldehyd versetzt und anschließend 6 h kräftig gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 30 ml Methanol aufgeschlämmt und filtriert. Nach Umkristallisieren des Filterkuchens aus Methanol ist die Substanz analysenrein. Ausb. 3.32 g (85%). Schmp.  $> 330^\circ\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr): 1640, 1590, 1575, 1505, 1425, 1280, 1225, 1195  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 221 (4.7), 258 (4.1), 280 (3.9), 287 (3.9), 437 nm (4.1). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\tau = -0.78$  (s, 1H, NH), 1.25 (d,  $J = 7$  Hz; 2H, Aromaten-H), 1.71 (d,  $J = 7$  Hz; 2H, Aromaten-H), 1.89–2.14 (m, 3H, Aromaten-H), 2.41–2.90 (m, 3H, Aromaten-H), 5.74 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.07 (q,  $J = 7$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.07 (t,  $J = 7$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ). – MS (375  $^\circ\text{C}$ ):  $m/e = 263$  (3%,  $\text{K}^+$ ), 262 (8), 248 (80), 233 (85), 141 (62), 130 (100).

$[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2]\text{I}$  (390.3) Ber. C 55.40 H 4.91 N 3.59 Gef. C 55.29 H 5.00 N 3.42

5-Ethyl-2-methyl-11H-pyrido[3,4-a]carbazolium-hydroxid (**5b**): 3.0 g **8** wurden in 6 l Methanol gelöst und mit einer Quecksilberhochdrucklampe (Fa. Hanau, 700 Watt) bestrahlt, bis die UV-Bande bei 258 nm völlig verschwunden war. Nach Einengen der Lösung konnten durch Kristallisation aus Methanol 2.25 g (75%) reines Iodid (**5a**) gewonnen werden, das zum besseren Vergleich mit dem Naturstoff durch Filtration am basischen  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in das Hydroxid (**5b**) übergeführt wurde. Schmp.  $270^\circ\text{C}$  (Zers.).

IR (KBr): 1640, 1480, 1460, 1380, 1350, 1220  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 221 (4.8), 245 (4.5), 307 (4.4), 435 nm (3.9). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\tau = -0.2$  (s, 1H, NH), 1.15 (s, 1H, Aromaten-H), 1.31 (s, 2H, Aromaten-H), 1.63 (d,  $J = 8$  Hz; 1H, Aromaten-H), 2.1–2.7 (m, 4H, Aromaten-H), 5.46 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.73 (q,  $J = 7$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 8.59 (t,  $J = 7$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ). – MS (370 eV):  $m/e = 261$  (28%,  $\text{K}^+$ ), 260 (32), 247 (36), 246 (100), 245 (82), 232 (70), 231 (73), 230 (28), 229 (48).

$[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2]\text{OH}$  Kationenmasse Ber. 261.13917 Gef. 261.1391 (MS)

## Literatur

- Die Naturstoffisolierung wurde als Teil einer geplanten Dissertation in Würzburg begonnen und in Hannover zu Ende geführt.
- M. Hesse, Indolalkaloide in Tabellen-Ergänzungswerk, S. 21, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1968.
- M. Hayat, G. Mathé, E. Chenn, M. M. Janot, P. Potier, N. Dat-Yuong, A. Cave, T. Sévenet, C. Kan-Fan, J. Poisson, J. Miet, J. LeMen, F. LeGoffic, A. Gouyette, A. Ahond, L. K. Dalton und T. A. Connors, Biomedicine **21**, 101 (1974).
- M. Sainsburg, Synthesis **1977**, 437.
- P. Potier und M. M. Janot, C. R. Acad. Sci. **276**, 1727 (1973).
- D. Cohylakis, G. J. Hignett, K. V. Lichman und J. A. Joule, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1974**, 1518.
- H. Meier in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 4/5a, S. 511, Thieme, Stuttgart 1975.