

Reaktionen an Indolderivaten, XXVIII¹⁾

Alkylierung von Camptothecin-Vorstufen — ein neuer Weg zum Camptothecin

Karsten Krohn und Ekkehard Winterfeldt*

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Hannover,
D-3000 Hannover, Schneiderberg 1 B

Eingegangen am 10. März 1975

Unter Verwendung ringoffener Vorstufen gelingt die Einführung der Äthylgruppe des Camptothecins in guter Ausbeute. Über einige Verbesserungen des Synthesewegs wird berichtet.

Reactions with Indole Derivatives, XXVIII¹⁾

Alkylation of Camptothecin-Intermediates — a New Approach to Camptothecin

By using ring-open intermediates the ethyl-group of camptothecin is introduced in high yield. Some further improvements of the synthesis are reported.

Ein wichtiger Schritt bei der kürzlich von uns publizierten Totalsynthese des Camptothecins **6b**²⁾ (s. Schema 1) ist die Einführung der Äthylgruppe auf der Stufe des Lactons **5**.

Für eine variationsfähige Anwendung ist es nämlich notwendig, mit unterschiedlichen Halogeniden in guten Ausbeuten alkylieren zu können. Denn wegen der kürzlich bekannt gewordenen Wirkung des Camptothecins auf die RNA-Synthese^{3–5)} erschien es notwendig, den Substituenten am Lactonring — die entscheidende Gruppe für die Wirkung des Alkaloids — in verschiedenster Weise abwandeln zu können.

Bereits bei der Publikation der Synthese hatten wir mitgeteilt, daß dieser Alkylierungsschritt (**5** → **6a**) nicht mit zufriedenstellenden Ausbeuten verläuft. Obwohl später publizierte Totalsynthesen diese schwache Stelle übernommen hatten^{6,7)}, haben wir diesem Problem weitere Aufmerksamkeit geschenkt. Die nicht zu unterdrückende Begleitreaktion bei dieser Alkylierung ist eine relativ rasch ablaufende Zweitalkylierung, die das Dialkylprodukt **6c** in erheblicher Menge hervorbringt.

Als naheliegende Lösung des Problems bot sich die Blockierung der Zweitalkylierung durch einen Substituenten an, der anschließend leicht elimierbar sein sollte. Und da bei

¹⁾ XXVII. Mittel.: G. Benz und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 108, 1803 (1975).

²⁾ M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 105, 2126 (1972).

³⁾ D. Kessel, Biochim. Biophys. Acta 246, 225 (1971).

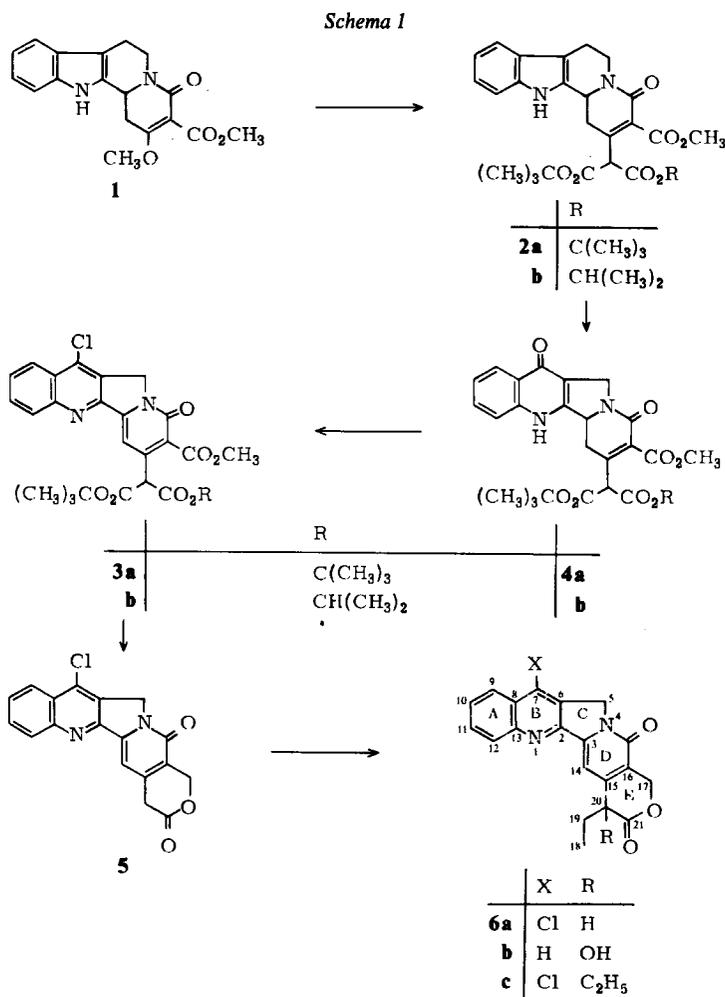
⁴⁾ S. B. Horwitz, C. K. Chang und A. P. Grollman, Mol. Pharmacol. 7, 632 (1971).

⁵⁾ R. S. Wu, A. Kumar und J. R. Warner, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 3009 (1971).

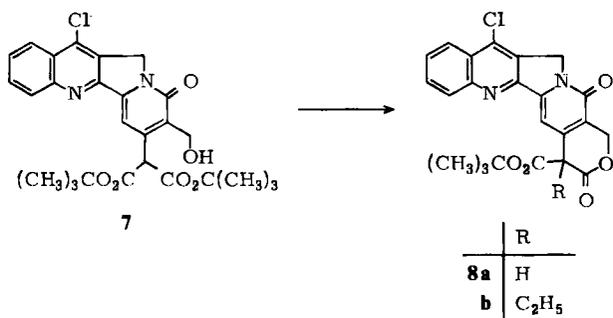
⁶⁾ T. Sugawara, T. Toyoda und T. Sasakura, Tetrahedron Lett. 1972, 5109.

⁷⁾ A. J. Meyers, R. L. Nolen, E. W. Collington, T. A. Narwid und R. C. Strickland, J. Org. Chem. 38, 1974 (1973).

der Bildung von **5** aus **3** das Carbinol **7** durchlaufen wird, bereiten wir aus diesem Carbinol durch innermolekulare Umesterung in schwach basischem Äthanol in hoher Ausbeute das Esterlacton **8a**.

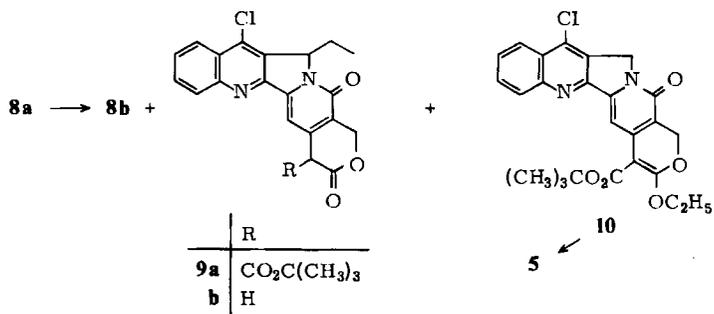


Aus dieser Vorstufe ist nur das Monoalkylierungsprodukt **8b** zu erwarten, die anschließende Behandlung mit Trifluoressigsäure sollte dann das Äthylacton **6a** erzeugen. Obwohl diese Reaktion in vielen Solventien (Dioxan, Dimethylformamid, Äthylenglycol-dimethyläther, Hexamethylphosphorsäuretriamid und *tert*-Butylalkohol) in Gegenwart verschiedener Protonenakzeptoren (Kalium-*tert*-butylat, Lithiumhydrid und Natriumhydrid) und mit mehreren Elektrophilen (Äthyljodid, Äthylmesylat und Diäthylsulfat) durchgeführt wurde, war in keinem Falle eine zufriedenstellende Ausbeute an Äthylacton **6a** zu erzielen. Es resultierte regelmäßig ein Gemisch des nicht alkylierten Lactons **5**, der gewünschten Verbindung **6a** und einer dritten Verbindung, die sich zwar



dünnschichtchromatographisch wie **6a** verhielt, jedoch als die Äthylverbindung **9b** charakterisiert werden konnte. Die Konstitution folgt klar aus den spektroskopischen Daten (s. exp. Teil), wobei besonders aufschlußreich ist, daß im NMR-Spektrum das typische Signal der CH₂-5-Gruppe nicht registriert wird, sondern daß an dieser Stelle ein Triplett (Kopplung mit CH₂-Gruppe des Äthylsubstituenten) für ein Proton erscheint. Bemerkenswert ist außerdem die Lage des Signals der Methylgruppe dieses Äthylrestes an C-5 bei relativ hohem Feld (s. exp. Teil).

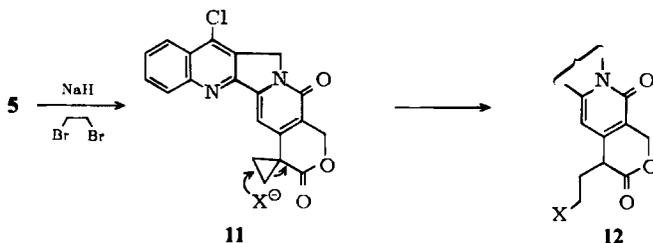
Für die Deutung dieses Reaktionsgeschehens ist noch die Beobachtung wichtig, daß das nicht alkylierte Lacton **5** selbst bei Verwendung eines Überschusses von Deprotonierungsagens und Elektrophil und trotz vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) des Ausgangsmaterials isoliert wird. Diese Tatsache und die unerwartete Bildung von **9b** finden ihre Erklärung wahrscheinlich darin, daß im *tert*-Butylester-Lacton **8a** das zu alkylierende Zentrum sterisch stark abgeschirmt ist, so daß als Konkurrenzreaktion *O*-Alkylierung zu **10** und C-5-Alkylierung zu **9a** erfolgt. Diese erstaunlich glatte Alkylierung an C-5 – in Dimethylformamid/*tert*-Butylalkohol ist **9a** mit 61 % immerhin das Hauptprodukt der Reaktion – findet eine Parallele in der ebenfalls rasch verlaufenden basenkatalysierten Autoxidation dieser Position im Cl-Camptothecin – ein Prozeß, den wir beim systematischen Studium der Autoxidationsreaktionen von Camptothecin-Derivaten aufgefunden haben und über den wir demnächst zusammenhängend berichten werden.



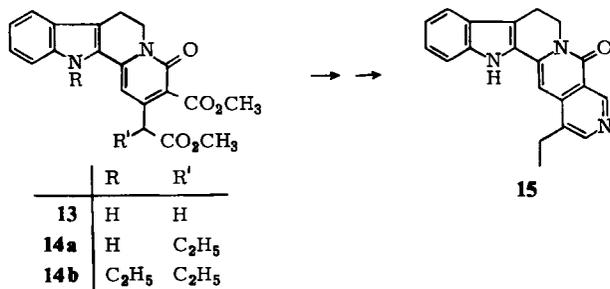
Das *O*-Alkylierungsprodukt **10** wird dann sicher bei der anschließenden Behandlung mit Trifluoressigsäure unter Spaltung des Enoläthers in das nicht alkylierte Lacton **5** übergeführt.

Was war nach diesem Fehlschlag zu unternehmen, um das Lacton **5** bzw. am Wege liegende Variationen dieses Moleküls noch als Basis für die variationsfähige Einführung von Alkylresten zu retten?

Da eine Zweitalkylierung sehr leicht erfolgt, planten wir, Nutznießer dieses Geschehens zu werden und unter Verwendung eines Dihalogenids – im einfachsten Falle 1,2-Dibromäthan – eine Cyclopropanverbindung (z. B. **11**) darzustellen, denn akzeptorsubstituierte Cyclopropanderivate erleiden erwartungsgemäß leicht nucleophile Ringöffnung⁸⁻¹⁰. In unserem Falle wäre das mit Überführung von **11** in das substituierte Lacton **12** gleichzusetzen.



Die Alkylierung von **5** mit 1,2-Dibromäthan wurde mit Natriumhydrid in Dimethylformamid in relativ hoher Verdünnung vorgenommen (Favorisierung der intramolekularen Zweitalkylierung), und man erhielt tatsächlich nur ein einziges Alkylierungsprodukt. Obwohl die spektroskopischen Daten (s. exp. Teil) keinen Zweifel an der Cyclopropanstruktur **11** dieses Produktes ließen, vereitelt leider die trotz fleißigen Experimentierens nicht zu erhöhende Ausbeute von 22% alle weiteren Pläne. Die nucleophile Ringöffnung von **11** wurde nicht mehr untersucht.



Bei diesem Stand der Dinge schien es angebracht, nach anderen zentralen Zwischenprodukten für den Alkylierungsschritt Ausschau zu halten. Folgende Randbedingungen galt es einzuhalten: Die Verbindungen sollten über den erarbeiteten und durchweg gute Ausbeuten liefernden Syntheseweg zu erhalten sein, die Monoalkylierung sollte mit großer Variationsbreite durchführbar und die Alkylierungsprodukte anschließend in das Lacton vom Typ **6a** überführbar sein. In diese Planungsphase fiel nun ein Experiment,

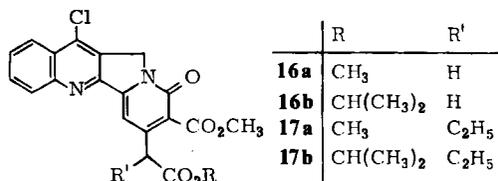
⁸⁾ J. M. Stewart und G. K. Pagenkopf, *J. Org. Chem.* **34**, 7 (1969).

⁹⁾ E. W. Yankee und D. J. Cram, *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 6329 (1970).

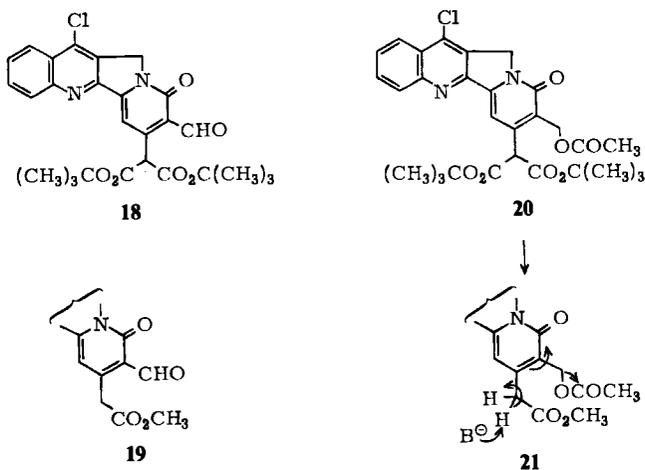
¹⁰⁾ S. Danishefsky, J. Dynak und M. Yamamoto, *J. C. S. Chem. Commun.* **1973**, 81.

das A. Shaffie¹¹⁾ in unserem Arbeitskreis bei der Totalsynthese des Dihydroangustins **15** bearbeitete. Er zeigte, daß die Alkylierung der ringoffenen Vorstufe **13** mit Äthyljodid in hoher Ausbeute die Monoalkylverbindung **14a** lieferte und daß der in geringer Menge anfallenden Dialkylverbindung die Konstitution **14b** zukommt.

Offenbar ist die höhere konformative Mobilität der ringoffenen Verbindung der Grund für die erschwerte Zweitalkylierung. Zur Übertragung dieses Geschehens auf unser Problem wurde aus **3a** durch sukzessive Behandlungen mit Trifluoressigsäure und Diazomethan der Dimethylester **16a** präpariert, der bei der anschließenden Alkylierung problemlos die Äthylverbindung **17a** lieferte.



Dieses Resultat läßt hoffen, doch **17a** ist leider wegen der Gleichheit der Estergruppen (beides Methylester) nicht selektiv zu reduzieren. Um einen Lactonring zu erhalten, muß die am Pyridonring stehende Gruppe in ein primäres Carbinol überführbar sein. Geeignete Kandidaten für dieses Vorhaben schienen der bekannte Aldehyd **18**²⁾ bzw. das *O*-Acetat **20**²⁾ zu sein.

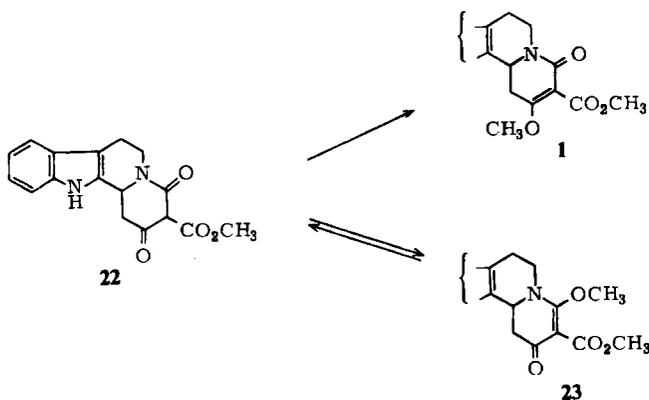


Beide enttäuschten jedoch gründlich! Während **18** bereits bei der Behandlung mit Trifluoressigsäure (Esterspaltung und Decarboxylierung) rasch verharzt, wird aus **20** zwar in nahezu quantitativer Ausbeute der Methylester **21** gewonnen; bei der anschließenden Deprotonierung bildet sich jedoch sehr rasch ein Gemisch stark polarer, nicht identifizierbarer Substanzen, sehr wahrscheinlich ausgelöst durch einen Eliminierungsprozeß, wie in **21** durch Pfeile angedeutet.

¹¹⁾ A. Shaffie und E. Winterfeldt, Chem. Ber. **107**, 966 (1974).

Jetzt war klar, daß nur ein Diester vom Typ **16** (z. B. **16b**) mit Estergruppen verschiedenen sterischen Anspruchs sowohl die Alkylierung als auch eine selektive Reduktion erlauben würde. Dazu wurde **2b** aus **1** durch *Michael*-Addition mit Malonsäure-*tert*-butylester-isopropylester bereitet. Der Malonester läßt sich aus käuflichem Äthylester-*tert*-butylester durch Erhitzen mit Aluminium-isopropylat in Isopropylalkohol leicht gewinnen. **2b** wurde dann in bekannter Weise nach dem auf Seite 3031 angegebenen Syntheschema in **3b** und durch anschließende Behandlung mit Trifluoressigsäure durch selektive Esterspaltung in **16b** übergeführt.

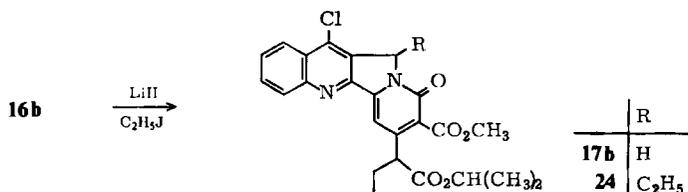
Anläßlich der Übertragung der Synthesefolge auf den gemischten Ester **2b** nahmen wir Gelegenheit, einige Verbesserungen einzuarbeiten.



So war es stets als sehr störend empfunden worden, daß bei der Bildung von **1** aus **22** (Diazomethan) als unbrauchbares Nebenprodukt stets der isomere Enoläther **23** anfiel. Es wurden daher die Möglichkeiten der Rückbildung von **22** aus **23** studiert, wobei sich zeigte, daß Erhitzen in alkoholischer Kalilauge und anschließende Säurebehandlung **22** in 91proz. Ausbeute zurücklieferte. Damit konnten erhebliche Mengen des inzwischen angefallenen „falschen“ Enoläthers **23** dem Syntheseprozess wieder zugeführt werden. Ein Substanzverlust an dieser Stelle ist also ausgeschaltet.

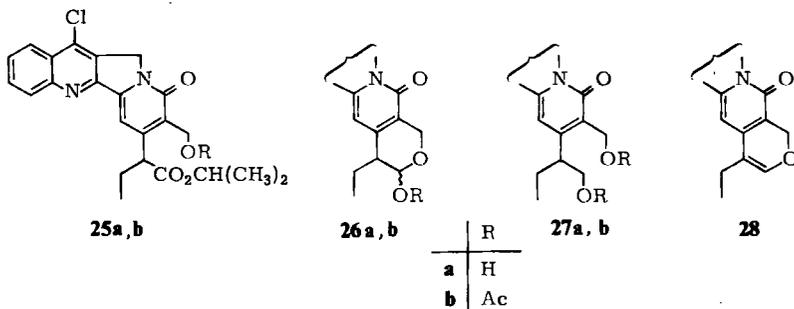
Außerdem konnte auch der Chlorierungs-Dehydrierungsschritt **4** → **3** noch beträchtlich verbessert werden. Diese Reaktion – ursprünglich mit Thionylchlorid in Dimethylformamid durchgeführt – zeigt eine starke Konzentrationsabhängigkeit und liefert nur bei hoher Verdünnung gute Ausbeuten. Da große Mengen Dimethylformamid die Aufarbeitung sehr erschwerten, verdünnten wir mit wasserfreiem Methylchlorid, hielten damit bei der Reaktion Dunkelfärbung und Verteerung stark zurück, erzielten bei der Aufarbeitung (Eingießen in wäßrige Kaliumcarbonatlösung) sofortige Phasentrennung und steigerten so die Ausbeute an **3b** auf 90%. Das anfallende Produkt war bei dieser Reaktionsführung überdies von hoher Reinheit.

Die Alkylierung von **16b** verlief nun erwartungsgemäß nach Wunsch und lieferte bei Kristallisation aus Äther das Monoäthylprodukt **17b** in Ausbeuten stets um 70%. Als einziges Nebenprodukt konnte in geringer Menge (12–20%) das Gemisch der stereoisomeren Diäthylverbindungen vom Typ **24** aus den Mutterlaugen von **17b** durch präparative Schichtchromatographie abgetrennt werden. Damit war das entscheidende Problem der



Synthese zur Zufriedenheit gelöst. Man kann sicher erwarten, daß **16b** auch mit anderen Alkylhalogeniden in entsprechende Monoalkylverbindungen übergeführt werden kann; aber dennoch war eine letzte Klippe zu überwinden, um die beschriebene Modifikation der Synthese tragfähig zu machen. Erst jetzt nämlich konnte geprüft werden, ob **17b** in das Lacton **6a** überführbar ist. Die offenen Fragen dabei sind: Wird die Isopropylestergruppe raumerfüllend genug sein, um das Reduktionsmittel (Diisobutylaluminiumhydrid) selektiv auf den Methyl ester abzulenken? Wird das sich bildende Carbinol möglicherweise rascher als beim *tert*-Butylester noch während der Reduktion die Lactonbildung auslösen und somit Weiterreduktion zum entsprechenden Lactol (**26a**) heraufbeschwören?

Ein erster, ohne Vorsichtsmaßnahmen durchgeführter Versuch zeigt, daß der Isopropylester die ihm zugedachte Rolle bereitwillig übernimmt, daß aber Vorsicht durchaus am Platze ist. Isoliert wird zwar als Hauptprodukt das gewünschte Carbinol **25a** (66%), aber das Lactol **26a** ist immerhin mit 17% als Nebenprodukt zu gewinnen, und auch das Diol **27a** tritt in 6proz. Ausbeute auf.



Die Charakterisierung der Produkte erfolgte durch Überführung in die entsprechenden Acetate **25b**, **26b** und **27b**, das Cyclohexacetol wurde außerdem durch Wasserabspaltung in das einheitliche Olefin **28** umgewandelt.

Eine wesentliche Ausbeuteverbesserung wird nach Kenntnis dieser Sachlage dadurch erzielt, daß man wieder die bereits bewährte Technik der stufenweisen Reduktion²⁾ anwendet. Tieftemperatur-DIBALH-Reduktion, gefolgt von Boranatreduktion in gepufferter Lösung, liefert das gewünschte Carbinol **25a** nach Umkristallisation aus Methanol in einer Ausbeute von 86%. Damit ist der Weg frei für die Bildung des Lactons **6a**, das durch Behandeln von **25a** mit Trifluoressigsäure in quantitativer Ausbeute analysenrein erhalten werden kann.

Auf diese Weise konnten wir das gewünschte Äthyllacton **6a** in größeren Mengen produzieren und natürlich in gewohnter Weise in Cl-Camptothecin und Camptothecin überführen und bei dieser Gelegenheit auch eine systematische Studie dieser Autoxidationsreaktion durchführen, über die zu gegebener Zeit berichtet werden wird.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *BASF Aktiengesellschaft* sowie den *Farbwerken Hoechst* gebührt Dank für finanzielle Unterstützung und reichliche Chemikalienspenden. Unser ganz besonderer Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, die durch ihre finanzielle Förderung das Aufgreifen dieser Problematik auf breiter Basis überhaupt erst ermöglicht hat.

Experimenteller Teil

IR-Spektren (in Chloroform bzw. als KBr-Preßling): Beckman IR 5 bzw. Perkin-Elmer 457. UV-Spektren (in Methanol): Beckman DB-GT. Kernresonanzspektren: Varian HA 100, Tetramethylsilan diente als Locksubstanz. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. Die Massenspektren wurden mit dem CH-5 der Firma Varian MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen aufgenommen. Bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt und sind in den meisten Fällen Zersetzungspunkte. Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

20-tert-Butyloxycarbonyl-7-chlor-desoxy-desäthyl-camptothecin (8a): Die Suspension von 100 mg des Carbinols **7** in 20 ml Äthanol versetzte man mit 0.2 ml 2 N KOH. Beim Erwärmen auf 60°C ging das Carbinol in wenigen Minuten vollständig in Lösung. Man ließ noch 10 min stehen, stimpfte dann mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ab und extrahierte mit Methylenchlorid. Den nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand nahm man in wenig Äthanol auf, und es kristallisierten 82 mg (96%) des Lactonesters **8a** aus. Schmp. ab 200°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 365, 287, 252, 243, 223 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1755, 1735, Pyridon 1665, 1620, Aromat 1560 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.7–2.4 [4] m, Pyridonproton 2.86 [1] s, CH₂–O 4.50 [2] q, CH₂–N 4.81 [2] s, CH–CO₂R 5.46 [1] s, C(CH₃)₃ 8.54 [9] s. – MS (300°C): M⁺ m/e 438 (1%), 338 (81), 282 (100).

C₂₃H₁₉ClN₂O₅ (438.9) Ber. C 62.96 H 4.36 N 6.39 Gef. C 62.84 H 4.28 N 6.23

7-Chlor-5-äthyl-desoxy-desäthyl-camptothecin (9b): 70 mg des Lactonesters **8a** in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) wurden mit 5 mg Natriumhydrid versetzt (55proz. Suspension in Spindelöl). Dann wurden 20 ml wasserfreier *tert*-Butylalkohol zugegeben und nach 5 min 0.5 ml Äthyljodid hinzugefügt. Nach 17 h bei Raumtemp. neutralisierte man mit eiskalter verd. Essigsäure und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach dem Waschen mit gesätt. Natriumchloridlösung verdampfte man das Solvens i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus Aceton. Auf diese Weise erhielt man 37 mg (61%) des Alkylierungsproduktes **9b**, das nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 232–233°C schmolz.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 365, 295, 255, 248, 228 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1745, Pyridon 1610, 1665, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.25–1.89 [2] m, 2.06–2.39 [2] m, Pyridonproton 2.95 [1] s, CH–C₂H₅ 4.04 [1] tr, $J = 3.5$ Hz, OCH₂ 4.55 [2] s, CH₂–CO 6.33 [2] s, –CH₂–CH₃ 6.8–7.6 [2] m, CH₃ 9.75 [3] tr, $J = 7.2$ Hz. – MS (170°C): M⁺ m/e 366 (53%), 351 (93), 338 (93), 293 (100), 265 (80).

C₂₀H₁₅ClN₂O₃ (366.8) Ber. C 65.49 H 4.12 N 7.63 Gef. C 64.88 H 4.01 N 7.37

7-Chlor-desoxy-camptothecin-20-spiro-cyclopropan (11): 90 mg des Lactons **5** in 50 ml wasserfreiem DMF versetzte man mit 20 mg Natriumhydrid und tropfte dann eine Lösung von 0.2 ml Dibromäthan in 50 ml wasserfreiem DMF sehr langsam dazu. Nach 15 h bei Raumtemp. neutralisierte man mit verd. Essigsäure und extrahierte mit Methylenchlorid. Das nach Abdampfen des Solvens i. Vak. zurückbleibende Reaktionsgemisch wurde durch PDC getrennt und lieferte 21 mg (22%) der Cyclopropanverbindung **11** mit Schmp. 310°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 368, 293, 257, 245 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1500, 1550 cm⁻¹. — NMR (CF₃CO₂H): Aromat. Protonen τ 1.2–1.9 [4] m, Pyridonproton 2.46 [1] s, 2CH₂ 4.15 [4] s breit, Cyclopropanprotonen 7.6 [2] m und 8.10 [2] m. — MS (190°C): M[⊕] m/e 364 (100%), 319 (20), 308 (90), 167 (35), 144 (95).

C₂₀H₁₃ClN₂O₃ (364.8) Ber. C 65.85 H 3.59 N 7.67 Gef. C 65.52 H 3.61 N 7.20

12-Chlor-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäure-methylester (16a): 100 mg des bekannten²¹ Di-*tert*-butylesters **3a** ließ man 1 h bei Raumtemp. in Trifluoressigsäure stehen, dampfte sodann zur Trockene und veresterte nach Auflösen des Rückstandes in 10 ml Methylenchlorid mit ätherischer Diazomethanlösung. Anschließend wurde erneut eingedampft, in Aceton/Äther aufgenommen, filtriert und dann diese Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Man erhielt 61 mg (82%), Schmp. 215°C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 372, 323, 309, 290, 256 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1720, 1740, Pyridon 1610, 1655, Aromat 1500, 1530 cm⁻¹. — NMR (CF₃CO₂H): Aromat. Protonen τ 1.2–2.0 [4] m, Pyridonproton 1.80 [1] s, CH₂–N 4.18 [2] s, CH₂CO 5.80 [2] s, OCH₃ 5.87 [3] s, 6.10 [3] s. — MS (300°C): M[⊕] m/e 398 (100%), 367 (23), 339 (28), 337 (65), 334 (93).

C₂₀H₁₅ClN₂O₅ (398.8) Ber. C 60.24 H 3.79 N 7.02 Gef. C 59.94 H 3.74 N 6.84

α -Äthyl-12-chlor-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäure-methylester (17a): 40 mg des Diesters **16a** in 5 ml wasserfreiem DMF wurden unter Stickstoff nach Zugabe von 15 mg Lithiumhydrid und einer Lösung von 100 mg Äthyljodid in 2 ml wasserfreiem DMF 2 Tage bei Raumtemp. gerührt (DC-Kontrolle!). Anschließend wurde in verd. wäßrige Essigsäure eingegossen und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wusch man mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung, mit gesätt. Natriumchloridlösung und trocknete dann über Natriumsulfat. Den nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. verbleibenden Rückstand nahm man in Aceton/Äther auf und erhielt beim Stehenlassen im Eisschrank 33 mg (77%) des Monoalkylierungsproduktes **17a** vom Schmp. 233°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 367, 312, 293, 257 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1615, 1655, Aromat 1500, 1530, 1555 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.6–1.9 [2] m, 2.0–2.3 [2] m, Pyridonproton 2.65 [1] s, CH₂–N 4.80 [2] s, OCH₃ 6.02 [3] s, 6.27 [3] s, CH 6.45 [1] tr, CH₂ 7.60–8.30 [2] m, CH₃ 9.02 [3] tr. — MS (300°C): M[⊕] m/e 426 (100%), 395 (20), 374 (42), 366 (79), 351 (53), 335 (39).

C₂₂H₁₉ClN₂O₅ (426.9) Ber. C 61.91 H 4.49 N 6.56 Gef. C 61.48 H 4.40 N 6.32

α -Äthyl-12-chlor-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäure-isopropylester (17b): Auf die gleiche Weise wurde, ausgehend vom Diester **16b** (Darst. s. unten), der Isopropylester **17b** erhalten. Ausb. 75%, Schmp. 194°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 368, 305, 255, 220 nm (ϵ = 20000, 4850, 28000, 31000). — IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1615, 1655, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.72 bis 1.90 [2] m, 2.09–2.43 [2] m, Pyridonproton 2.63 [1] s, CH₂–N 4.89 [2] s, >CH–O 4.98 [1] q, *J* = 6.5 Hz, CH₃O 6.05 [3] s, >CH– 6.32 [1] t, *J* = 7.5 Hz, CH₂ 7.65–8.25 [2] m, CH₃ 8.79 [6] dd, *J* = 6.5 Hz, CH₃ 9.03 [3] tr, *J* = 7.5 Hz. — MS (170°C): M[⊕] m/e 454 (75%), 379 (35), 365 (100), 335 (60), 321 (55).

C₂₄H₂₃ClN₂O₅ (454.9) Ber. C 63.38 H 5.10 N 6.16 Gef. C 63.51 H 5.10 N 6.25

Aus der Mutterlauge erhielt man durch PDC in etwa 15proz. Ausb. die Diäthylverbindung **24** vom Schmp. 126–131°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 367, 296, 257, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1620, 1660, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.6–2.4 [4] m, Pyridonproton 2.55 [1] s, CH–N 4.20 [1] m, CH₃O 5.96 [3] s, >CH–O 4.90 [1] m, >CH– 6.22 [1] t,

$J = 7.5$ Hz, CH_2 7.90 [2] m, CH_2 8.50 [2] m, CH_3 8.6–9.0 [9] m und 9.55 [3] tr, $J = 7$ Hz. – MS (130°C): M^{\oplus} m/e 482 (50%), 394 (100), 382 (73), 365 (15).

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (483.0) Ber. C 64.66 H 5.63 N 5.80 Gef. C 64.12 H 5.85 N 5.68

Der als Ausgangsmaterial verwendete Diester **16b** wurde aus dem beschriebenen²⁾ Enoläther **1** auf dem folgenden Wege erhalten:

3-Methoxycarbonyl-4-oxo-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-2-malonsäure-tert-butylester-isopropylester (2b): 7.5 g Malonsäure-tert-butylester-isopropylester in 300 ml wasserfreiem Dioxan versetzte man mit 1.2 g einer Suspension von Natriumhydrid in Spindelöl (55%). Anschließend tropfte man eine Lösung von 8 g des Enoläthers **1** in 100 ml wasserfreiem Dioxan zu und erhitzte 1 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde auf Eiswasser gegossen, mit Essigsäure neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wurde mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration i. Vak. eingedampft. Den Rückstand filtrierte man rasch mit Äther/Petroläther (1:1) an Kieselgel und erhielt nach dem Eindampfen durch Kristallisation aus Äther 7.3 g (66%) des Triesters **2b**, Schmp. 192°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} 290, 275, 224 (qualitativ). – IR (KBr): NH 3365, C=O 1720–1740, Lactam 1630, 1665 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): Indol-NH τ 1.85 [1] breit, arom. Protonen 2.4–3.0 [4] m, >CH-N 5.05 [1] m, >CH-O 5.0 [1] m, CH_3O 6.20 [3] s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ 8.52, 8.61 [9], CH_3 8.70, 8.76 [6]. – MS (180°C): M^{\oplus} m/e 496 (50%), 364 (70), 321 (100), 303 (80), 277 (70).

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ (496.6) Ber. C 65.31 H 6.50 N 5.64 Gef. C 65.45 H 6.46 N 5.75

8-Methoxycarbonyl-9,12-dioxo-5,5b,6,9,11,12-hexahydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-malonsäure-tert-butylester-isopropylester (4b): Zu einer Lösung von 3.70 g des Triesters **2b** in 400 ml wasserfreiem DMF gab man 2.70 g einer Suspension von Natriumhydrid in Spindelöl und rührte anschließend unter Sauerstoff. Nach 5 h bei Raumtemp. ist die Autoxidation beendet (UV-Kontrolle); man goß dann auf eiskalte verd. Salzsäure, neutralisierte mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahierte anschließend mehrfach mit Methylenchlorid. Die organische Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. eingedampft. Den verbleibenden Rückstand nahm man in Aceton auf und spritzte bis zur beginnenden Kristallisation mit Äther an. Nach Stehenlassen im Eisschrank erhielt man 2.40 g (63%) des Chinolons **4b**, Schmp. 190–192°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} 333, 320, 248 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1720–1740 breit, Pyridon, Chinolon 1625, 1655, 1520, 1580 cm^{-1} . – NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): NH τ 2.25 [1] breit, arom. Protonen 1.87 [1] d, $J = 8$ Hz, 2.26–2.55 [2] m, 2.60–2.80 [1] m, CH_2-N 4.78 [2] s, >CH-O 5.0 [1] m, OCH_3 6.25 [3] s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 8.52, 8.57 zusammen [9], $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 8.74 [6] dd, $J = 6.5$ Hz.

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ (510.6) Ber. C 63.52 H 5.33 N 5.48 Gef. C 63.40 H 5.75 N 5.65

12-Chlor-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-malonsäure-tert-butylester-isopropylester (3b): 2.20 g des Chinolons **4b** löste man in 100 ml wasserfreiem DMF und verdünnte anschließend mit 600 ml wasserfreiem Methylenchlorid. Dazu gab man unter Eiskühlung langsam eine Lösung von 12 ml Thionylchlorid in 100 ml wasserfreiem DMF. Die Reaktion ist nach 4 h bei Raumtemp. beendet (DC-Kontrolle). Anschließend wurde in eiskalte Kaliumcarbonatlösung eingegossen (berechnete Menge), die Methylenchloridphase abgetrennt und zweimal mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknete, verdampfte das Solvens i. Vak. und kristallisierte den Rückstand durch Anspritzen mit Äther. Man erhielt 2.06 g (90%) **3b**. Schmp. 191°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} 372, 290, 255, 220 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1730–1740, Pyridon 1620, 1660, Aromat 1500, 1563 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): Aromat. Protonen τ 1.70–1.88 [2] m, 2.07–2.41 [2] m, Pyridonproton 2.52 [1] s, CH_2-N 4.87 [2] s, >CH-O 4.81 [1] m, CH_3O 6.02

[3] s, $C(CH_3)_2$ 8.48 [9] s, $(CH_3)_2CH$ 8.64 [3] d, $J = 5$ Hz, und 8.71 [3] d, $J = 5$ Hz. — MS (170°C): M^{\oplus} m/e 527 (29%), 470 (16), 426 (19), 411 (100), 379 (19), 352 (44), 324 (35), 308 (27).

$C_{27}H_{27}ClN_2O_7$ (527.0) Ber. C 61.54 H 5.16 N 5.32 Gef. C 61.43 H 5.13 N 5.45

12-Chlor-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäure-isopropylester (**16b**): 1.50 g des Triesters **3b** ließ man in 5 ml Trifluoressigsäure 1 h bei Raumtemp. stehen. Anschließend wurde i. Vak. zur Trockene gedampft, einige Male mit Methylenchlorid abgeraucht und der Rückstand zur Kristallisation in Aceton/Äther aufgenommen; man isolierte 1.20 g (98%). Nach Umkristallisation aus Äther Schmp. 245–247°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} 375, 295, 257, 224 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1620, 1655, Aromat 1500, 1560 cm^{-1} . — NMR ($CDCl_3$): Aromat. Protonen τ 1.73–1.93 [2] m, 2.10 bis 2.44 [2] m, Pyridonproton 2.87 [1] s, CH_2-N 4.90 [2] s, $>CH-O$ 4.60–5.15 [1] m, CH_3O 6.08 [3] s, CH_2-CO 6.25 [2] s, $(CH_3)_2CH$ 8.25 [6] d, $J = 6$ Hz. — MS (180°C): M^{\oplus} m/e 426 (100%), 353 (33), 325 (87), 314 (46), 308 (66), 282 (53).

$C_{22}H_{19}ClN_2O_5$ (426.9) Ber. C 61.90 H 4.50 N 6.56 Gef. C 62.15 H 4.20 N 6.66

8-Acetoxyethyl-12-chlor-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäure-methylester (**21**): 100 mg des bekannten²⁾ Acetats **20**, gelöst in 4 ml Trifluoressigsäure, ließ man 1 h bei Raumtemp. stehen. Nach dem Abdampfen der Trifluoressigsäure i. Vak. nahm man in wenig Methylenchlorid auf und veresterte mit Diazomethan, dampfte erneut ein und nahm den Rückstand in wenig Aceton auf. Man spritzte bis zur beginnenden Kristallisation mit Äther an und erhielt auf diese Weise 72 mg (97%) des Methylesters **21**. Schmp. 216–217°C.

UV (CH_3OH): λ_{max} 372, 338, 295, 255, 247, 230 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1735, Pyridon 1610, 1660, Aromat 1500, 1560 cm^{-1} . — NMR ($CDCl_3$): Aromat. Protonen τ 1.7–1.9 [2] m, 2.1–2.4 [2] m, Pyridonproton 2.83 [1] s, CH_2-O und CH_2-N 4.70 [2] s und 4.78 [2] s (ohne Zuordnung), CH_2-CO 6.17 [2] s, OCH_3 6.29 [3] s, $OCOCH_3$ 7.97 [3] s. — MS (300°C): M^{\oplus} m/e 412 (18%), 369 (100), 341 (36), 291 (86).

$C_{21}H_{17}ClN_2O_5$ (412.8) Ber. C 61.11 H 4.17 N 6.80 Gef. C 61.49 H 4.03 N 6.77

2,4-Dioxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-3-carbonsäure-methylester (**22**): 10.0 g des Enoläthers **23** in 250 ml Methanol wurden mit einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxid in 50 ml Methanol versetzt und anschließend 1 h unter Rückfluß gekocht. Man ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen, goß dann in eiskalte verd. Salzsäure ein und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Das Methylenchlorid wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand kristallisierte beim Anspritzen mit Methanol und lieferte 8.7 g (91%) des Enols **22**, nach Schmp., IR-Spektrum und DC identisch mit dem bereits beschriebenen Produkt²⁾.

α -Äthyl-12-chlor-8-hydroxymethyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäure-isopropylester (**25a**): 1.50 g **17b**, gelöst in 100 ml wasserfreiem Äthylenglycoldimethyläther, versetzte man bei $-70^\circ C$ mit einem Gemisch aus 100 ml Äthylenglycoldimethyläther und 10 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (Hexan). Nach 15 min wurde auf eiskalte verd. Salzsäure gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde nochmals mit verd. Salzsäure geschüttelt und dann mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Man dampfte anschließend i. Vak. ein und nahm den Rückstand in 100 ml Isopropylalkohol auf, gab 1 ml Eisessig dazu und versetzte anschließend bei Eiskühlung portionsweise mit 1.0 g Kaliumboranat. Die Reduktion zum Carbinol ist dann in etwa 10 min beendet (DC-Kontrolle); man goß dann in verd. Natriumcarbonatlösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach dem Abdampfen des Solvens i. Vak. kristallisierten aus Methanol 1.10 g reines Carbinol **25a**, und aus der Mutterlauge waren durch PDC außerdem 0.110 g Carbinol erhältlich (Gesamtausbe. 86%), Schmp. 212–213°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 366, 290, 246, 225 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH 3400 (breit), C=O 1725, Pyridon 1615, 1655, Aromat 1500, 1585 cm⁻¹. — MS (200°C): M[⊕] m/e 426 (5%), 396 (62), 382 (65), 366 (33), 354 (41), 336 (37), 320 (51), 296 (100), 294 (37).

C₂₃H₂₃ClN₂O₄ (426.9) Ber. C 64.72 H 5.43 N 6.56 Gef. C 64.95 H 5.48 N 6.75

Aus Löslichkeitsgründen war keine zufriedenstellende Messung des NMR-Spektrums möglich. Daher wurde das Carbinol durch Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin (24 h, Raumtemp.) in das Acetat **25b** übergeführt; Ausb. 98%, Schmp. 166–167°C (Äthanol).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 370, 257, 225 (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1618, 1660, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.66–1.86 [2] m, 2.06–2.49 [2] m, Pyridonproton 2.60 [1] s, CH₂–N und CH₂–O 4.62 [2] s, 4.77 [2] s, CH–O 4.97 [1] q, *J* = 6.4 Hz, CH–CH₂ 6.13 [1] tr, *J* = 7.5 Hz, CH₃CO 7.93 [3] s, CH₂ 7.58–8.27 [2] m, CH₃ 8.25 [3] d, *J* = 6.4 Hz, 8.35 [3] d, *J* = 6.4 Hz, 9.04 [3] tr, *J* = 7.0 Hz. — MS (150°C): M[⊕] m/e 468 (21%), 425 (100), 383 (28), 367 (43), 365 (42), 337 (21), 321 (23).

C₂₅H₂₅ClN₂O₅ (468.9) Ber. C 64.04 H 5.37 N 5.97 Gef. C 64.18 H 5.44 N 6.06

Bei der PDC der Mutterlauge des oben beschriebenen Reduktionsansatzes erhielt man außerdem als polare Komponente 70 mg (5.8%) Epimerengemisch des Cyclohalbacetals **26a**. Schmp. 249°C (Methanol).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 366, 290, 245, 223 nm (ϵ = 15 300, 3100, 17 500, 17 000). — IR (KBr): OH 3400 (breit), Pyridon 1615, 1650, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. — MS (200°C): M[⊕] m/e 368 (59%), 339 (100), 322 (59), 321 (45), 307 (62), 295 (24).

C₂₀H₁₇ClN₂O₃ (368.8) Ber. C 65.13 H 4.64 N 7.59 Gef. C 65.18 H 4.55 N 7.46

Zur Charakterisierung wurde auch diese Substanz wie oben angegeben quantitativ in das Acetat **26b** übergeführt. Schmp. 241°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 367, 290, 245, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1740, Pyridon 1610, 1663, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.67–1.90 [2] m, 2.07–2.42 [2] m, Pyridonproton 2.89 [1] s, O–CH–O 3.69 [1] s, CH₂–N 4.80 [2] s, CH₂–O 5.17 [2] q, *J* = 17.5 Hz, –CH–CH₂ 7.36 [1] t, *J* = 6.5 Hz, CH₃CO 7.98 [3] s, CH₂ 7.63 [2] m, CH₃ 8.90 [3] tr, *J* = 7.5 Hz. — MS (180°C): M[⊕] m/e 410 (3%), 350 (17), 335 (14), 321 (100), 307 (14).

C₂₂H₁₉ClN₂O₄ (410.9) Ber. C 64.31 H 4.66 N 6.82 Gef. C 64.95 H 4.76 N 6.86

7-Chlor-desoxo-anhydro-camptothecin (**28**): 30 mg des Cyclohalbacetals **26a** ließ man in 1 ml Trifluoressigsäure 1.5 h bei Raumtemp. stehen. Nach Eindampfen i. Vak. nahm man in wenig Methanol auf und erhielt 26 mg (89%) vom Schmp. 207°C.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 365, 257, 223 nm (qualitativ). — IR (KBr): Pyridon 1610, 1665, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.76–1.97 [2] m, 2.12–2.50 [2] m, Pyridonproton 3.02 [1] s, olefin. Proton 3.38 [1] s (breit), CH₂–N, CH₂–O 4.98 [2] s, 4.95 [2] s (ohne Zuordnung), CH₂ 7.12 [2] q, *J* = 7.3 Hz, CH₃ 8.81 [3] tr, *J* = 7.3 Hz. — MS (180°C): M[⊕] m/e 350 (80%), 335 (100), 321 (40), 307 (50), 279 (30).

C₂₀H₁₅ClN₂O₂ (350.8) Ber. C 68.48 H 4.31 N 7.98 Gef. C 68.36 H 4.34 N 7.81

Wurde bei der Reduktion von **17b** während der Nachreduktion mit Kaliumboranat nicht mit Eisessig gepuffert, so isolierte man aus der Mutterlauge durch PDC auch in 6proz. Ausb. das Diol **27a**, das als Diacetat **27b** (Darst. s. oben) charakterisiert wurde. Schmp. 198–200°C (Methanol).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 370, 295, 255, 248, 224 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1738, Pyridon 1615, 1660, Aromat 1500, 1560 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.63–1.87 [2] m, 2.05–2.40 [2] m, Pyridonproton 2.29 [1] s, CH₂–N, CH₂–O 4.67 [2] s, 4.74 [2] s (ohne Zuordnung), CH–CH₂–O 5.55–5.89 [2] m, >CH– 6.67 [1] m, CH₃CO 7.73 [3] s, 8.02 [2] s, CH₂ 8.0–8.4 [2] m, CH₃ 9.1 [3] tr, *J* = 7.3 Hz.

C₂₄H₂₃ClN₂O₅ (454.9) Ber. C 63.37 H 5.10 N 6.16 Gef. C 64.08 H 5.11 N 6.26

7-Chlor-desoxy-camptothecin (6a): 630 mg des Carbinols **25a** ließ man in 5 ml Trifluoressigsäure 1 h bei Raumtemp. stehen, dampfte dann i. Vak. zur Trockene und rauchte den Rückstand mehrfach i. Vak. mit Methylenchlorid ab. Beim Anreiben mit Aceton kristallisierten 540 mg (Ausb. quantitativ).

Das IR-, UV- und NMR-Spektrum sowie das DC-Verhalten erweisen die Identität mit dem von uns beschriebenen²⁾ Produkt.

[96/75]