

Totalsynthese des 7-Methoxycamptothecins

Ekhard Baxmann und Ekkehard Winterfeldt*

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

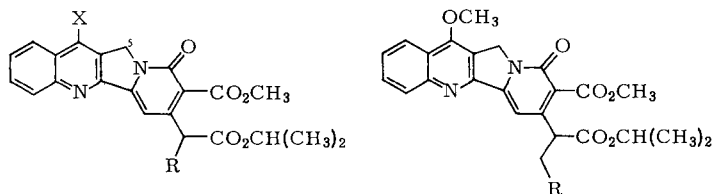
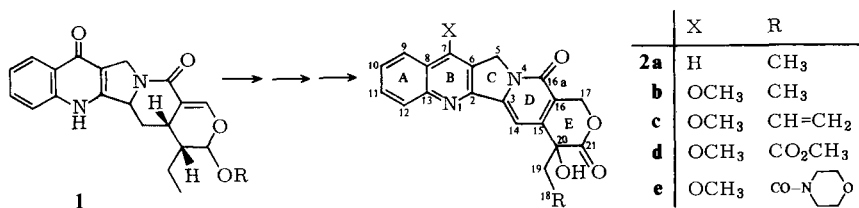
Eingegangen am 25. Januar 1978

Es wird die Totalsynthese des 7-Methoxycamptothecins (**2b**) sowie einiger in der Lactonseitenkette modifizierter Derivate beschrieben.

Total Synthesis of 7-Methoxycamptothecine

The total synthesis of 7-methoxycamptothecine (**2b**) and of some derivatives with a modified lactone sidechain is reported.

Nachdem keine Zweifel mehr bestehen, daß das Camptothecin (**2a**) aus Indolvorstufen über Chinolonderivate des Typs **1** biosynthetisch gebildet wird, haben wir Zwischenstufen unserer biogeneseorientierten Synthese verwendet, um Camptothecinderivate zu synthetisieren, die diese Sauerstoff-Funktion noch enthalten^{1,2)}.



¹⁾ C. R. Hutchinson, G. J. O'Loughlin, R. T. Brown und S. B. Fraser, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 928.

²⁾ A. H. Heckendorf und C. R. Hutchinson, Tetrahedron Lett. 1977, 4153.

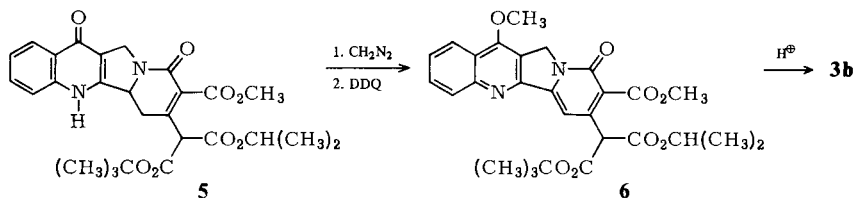
Die Gründe für diese Studie sind vielfältig. Erstens interessierte der Einfluß der Methoxygruppe auf die RNA-modifizierende Wirkung des Camptothecins³⁻⁵; zweitens wurde von der Methoxygruppe eine Verbesserung der recht unbefriedigenden Löslichkeitseigenschaften des Camptothecins erwartet; und schließlich sollte eine Methoxygruppe im Chinolinenteil zur Lenkung des Alkylierungsschrittes beim Diester **3b** nützlich sein.

Alkylierungsversuche beim 7-Chlordiester **3a** hatten nämlich gezeigt⁶, daß zwar die Umsetzung mit Ethyliodid unter verschiedenen Bedingungen mit guter Selektivität das gewünschte Monoalkylierungsprodukt **3c** liefert; alle Bemühungen jedoch, mit Allylbromid oder Bromessigester die korrespondierenden Monoalkylierungsprodukte zu erhalten, blieben wegen der begleitenden Dialkylierung in der 5-Position erfolglos.

Lediglich die Phasen-Transfer-Technik⁷ lieferte mit beiden eine monoalkylierte Verbindung als Hauptprodukt. Dieses erwies sich jedoch beim sorgfältigen Studium der NMR-Daten als das an C-5 monoalkylierte Produkt. Fazit: erzwingt man in der Serie der 7-Chlorchinolin-Derivate die Monoalkylierung, so wird ausschließlich an der falschen Position alkyliert.

Die selektive Monoalkylierung an C-20 ist nun aber von einiger Bedeutung, da japanische Autoren⁸ beim Ersatz der Ethylgruppe im Camptothecin durch eine Allylgruppe eine Erhöhung der Wirkung registrierten. Die Überlegung war nun, daß Ersatz des Halogens durch die Donorgruppe OCH₃ die CH-Acidität in der 5-Position dämpfen und somit die unerwünschte C-5-Alkylierung unterdrücken könne.

Das Untersuchungsobjekt für die Alkylierungsstudie – der Diester **3b** – ließ sich aus dem von uns dargestellten Chinolonderivat **5**⁶) in einfacher Weise präparieren:



Veretherung von **5** mit Diazomethan und sofort sich anschließende Dichlordicyan- chinon(DDQ)-Dehydrierung ergab in hoher Ausbeute den Triester **6**, der bei der selektiven Spaltung des *tert*-Butylesters mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur spontan und in quantitativer Ausbeute zum gewünschten Diester **3b** decarboxylierte. Die sich anschließenden Alkylierungsversuche zeigten sehr überzeugend die Überlegenheit der Methoxy- verbindung als Edukt für Monoalkylierungen. Wie nicht anders erwartet, resultierte aus der Umsetzung mit Lithiumhydrid in Dimethylformamid und Alkylierung mit Ethyl- iodid wie in der 7-Chlor-Serie in hoher Ausbeute das monoalkylierte Produkt **4a**. Wichtiger ist, daß auch Allylbromid in 80proz. Ausbeute das gewünschte Monoalkylierungsprodukt **4b** hervorbringt. Allerdings kann diese hohe Ausbeute und Selektivität wiederum nur bei Anwendung der Phasen-Transfer-Technik erzielt werden. Das gleiche gilt für Bromessig-

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. Sci. U. S. A.* **68**, 3009 (1971).

⁶) K. Krohn und E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **108**, 3030 (1975).

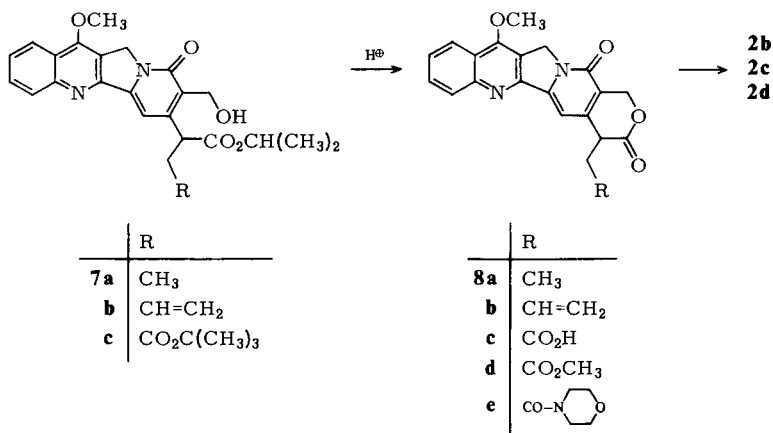
⁷) Zusammenfassung siehe bei E. V. Dehmow, *Angew. Chem.* **89**, 521 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 493 (1977).

⁸) T. Sugasawa, T. Toyoda, N. Uchida und K. Yamaguchi, *J. Med. Chem.* **19**, 675 (1976).

säure-*tert*-butylester, der unter vergleichbaren Bedingungen ebenfalls mit hoher Selektivität zum Triester **4c** alkyliert.

Diese Resultate lehren, daß in der Tat die Methoxygruppe am Chinolinring eine Dämpfung der Reaktivität an C-5 auslöst, so daß C-20-monoalkylierte Substanzen in dieser Serie gut zugänglich sind. Ein Vergleich der Ausbeuten und Reaktionsgeschwindigkeiten zeigt überdies, daß für Allylbromid und Bromessigester die Phasen-Transfer-Technik die Methode der Wahl ist.

Die Hoffnung, daß **4a**, **4b** und **4c** sich auf bekannte Weise in die Methoxycamptothecin-Derivate **2b**, **2c** und **2d** überführen lassen würden, erfüllten sich nur für das 7-Methoxycamptothecin **2b**. Hier lieferte die übliche⁶⁾ Reduktion von **4a** glatt das Carbinol **7a**, mit Trifluoressigsäure erfolgte quantitativ Esterspaltung und Cyclisierung zum Lacton **8a**, dessen Autoxidation dann glatt zu **2b** führte.

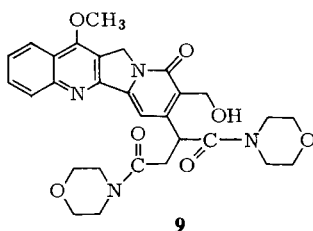


Bei der Allylverbindung **8b** erwies sich diese Autoxidation jedoch als sehr problematisch. Während **7b** und **8b** in gewohnter Weise und in hohen Ausbeuten bereit werden konnten, lieferte die Autoxidation unter den üblichen Bedingungen (Cu^{II}, O₂, DMF, Base) ein wenig einladendes Produktgemisch. Übergehen zum protischen Methanol⁸⁾ als Solvens verbesserte die Situation ein wenig, und man erhielt wenigstens 20% des Autoxidationsproduktes. Nach einigem Experimentieren konnten dann jedoch sehr viel bessere Resultate (59%) mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin bei -20°C erzielt werden.

Ähnliche Probleme traten auch bei der Autoxidation des gut darstellbaren Esterlactons **8d** auf, das dann jedoch mit Hilfe der *Sugasawa*-Technik⁸⁾ glatt zu **2d** autoxydiert werden konnte. Um eine selektive Reduktion nur einer Estergruppe zu gewährleisten, wird in dieser Sequenz mit dem *tert*-Butylester **4c** gearbeitet, der dann in **7c** übergeführt wird. Die eingeführte *tert*-Butylestergruppe wird natürlich bei der mit Trifluoressigsäure durchzuführenden Lactonbildung unter Isobutylenentwicklung gespalten, so daß grundsätzlich zwei Säuregruppen zur Lactonbildung bereitstehen, die einmal ein 6-Ring-Lacton und im nicht erwünschten Fall ein 7-Ring-Lacton bilden könnten. Dennoch wird mit ausgezeichneter Selektivität nur die Lactonsäure **8c** (6-Ring) erhalten, die dann mit Diazomethan quantitativ in den Lactonester **8d** übergeht. Die Suche nach einem 7-Ring-Lacton in den Mutterlagen blieb erfolglos.

Ein Vergleich der Löslichkeiten der bisher bereiteten Methoxyverbindungen mit der des Camptothecins selbst zeigte keine signifikanten Unterschiede, so daß versucht wurde, diese Eigenschaft durch Modifikation der Carboxylgruppe in **2e** zu verbessern.

Dazu wurde das Morpholid **2e** angestrebt, das als disubstituiertes cyclisches Amid keine die Autoxidation störenden NH-Gruppen mehr trägt, und in dem vom Sauerstoffatom im Ring eine positive Beeinflussung der Löslichkeit erwartet wird. Eine direkte Amidbildung aus der Lactonsäure **8c** unter Zusatz von DCCI mißlang; daher wurde die Säure mit Thionylchlorid ins Säurechlorid übergeführt und dieses ohne weitere Reinigung sofort in Methylenchlorid bei Raumtemperatur 2 h mit einem Überschuß an Morpholin behandelt. Das unter diesen Bedingungen in hoher Ausbeute anfallende Produkt konnte rasch (MS, IR, NMR!) als das ringoffene Bis-Amid **9** erkannt werden.



Führte man das Experiment jedoch bei 0°C mit 2.1 Moläquiv. Morpholin durch und rührte nur 5 Minuten, so wurde das gewünschte Amid **8e** erhalten, das dann auch ohne Schwierigkeiten zu **2e** autoxydiert wird. **8e** und **2e** zeigen nun in der Tat eine weit bessere Löslichkeit als alle bisher von uns bereiteten Verbindungen in dieser Serie.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die stete Förderung dieses Projektes (Wi 206/31), und auch dem Fonds der Chemischen Industrie gebührt Dank für großzügige Unterstützung. Der BASF Aktiengesellschaft und der Farbwerke Hoechst AG danken wir für reichliche Chemikalienspenden. Unser Dank gilt auch den Herren Dr. H. M. Schiebel und Dr. L. Grotjahn von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig-Stöckheim, für die Messung und Auswertung hochaufgelöster Massenspektren.

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.

12-Methoxy-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäure-isopropylester (**3b**): 10.2 g des Chinolons **5**⁶⁾ wurden in 500 ml Methylenchlorid suspendiert und bei 0°C mit 100 ml einer etwa 0.3 M etherischen Diazomethanlösung versetzt. Nach 20 h setzte man 10 ml Eisessig zu. Es wurde dann mit gesätt. Hydrogencarbonatlösung gewaschen und das Solvens

i. Vak. abgedampft. Den Rückstand löste man in 500 ml absol. Dioxan, fügte 4.7 g Dichlordicyan-
chinon hinzu und erhitze 40 min unter Rückfluß. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. nahm
man mit Methylenchlorid auf, filtrierte das ausgefallene Hydrochinon ab und verdampfte erneut
das Solvens i. Vak. Den nun verbleibenden Rückstand nahm man in Aceton auf, und es kristalli-
sierten 9.5 g (91%) des Chinolin-Pyridons **6** vom Schmp. 217°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 360, 313, 300, 284, 258, 252, 222 nm ($\epsilon = 15000, 5200, 4100, 3200, 18700,$
17400, 33000). – IR (KBr): C=O 1740, 1730, Pyridon 1660, 1620, Aromat 1570, 1530, 1500,
C–O 1140, 1110 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H $\tau = 1.72\text{--}2.0$ [2] m, 2.13–2.53 [2] m,
2.51 [1] s, $\text{CH}_2\text{--N}$ 4.63 [2] s, Isopropyl-H 4.7–4.95 [1] m, 8.60–8.75 [6] d ($J = 6$ Hz), CH–CO
5.12 [1] s, OCH_3 5.67 [3] s, 6.06 [3] s, *tert*-Butyl-H 8.48 [9] s. – MS (300°C): M^{\oplus} *m/e* 522 (55%),
492 (8), 464 (15), 447 (12), 443 (10), 422 (30), 404 (100), 388 (14), 379 (27), 375 (28), 346 (75), 335 (50),
320 (68), 304 (56), 264 (42).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ (522.5) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.37 Gef. C 64.35 H 5.83 N 4.98

Durch Stehenlassen von 7.8 g dieser Substanz in 10 ml Trifluoressigsäure (1 h, Raumtemp.)
gewinnt man nach dem Abdampfen der Trifluoressigsäure i. Vak. und mehrfachem Abrauchen mit
Methylenchlorid sowie Kristallisation aus Aceton 6.0 g (95%) des Diesters **3b** vom Schmp. 227°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 362, 314, 303, 261, 225 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1740, 1730,
Pyridon 1660, 1615, Aromat 1570, 1530, 1505 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H $\tau =$
1.78–2.05 [2] m, 2.18–2.59 [2] m, Pyridon-H 2.88 [1] s, $\text{CH}_2\text{--N}$ 4.68 [2] s, Isopropyl-H 4.80–5.10
[1] m und 8.76 [6] d ($J = 6$ Hz), OCH_3 5.72 [3] s und 6.08 [3] s, $\text{CH}_2\text{--CO}_2\text{R}$ 6.25 [2] s.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (422.4) Ber. C 65.40 H 5.25 N 6.64 Gef. C 65.05 H 5.26 N 6.49

*α -Ethyl-12-methoxy-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-7-essigsäure-isopropylester (4a)*: 422 mg des Diesters **3b** wurden in 20 ml wasserfreiem und sauerstoff-
freiem (über N_2 dest.) Dimethylformamid gelöst und nach Zusatz von 90 mg Lithiumhydrid
0.5 h bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Man fügte sodann, wiederum unter N_2 , eine Lösung von
0.8 ml Ethyliodid in 5 ml wasserfreiem und sauerstofffreiem Dimethylformamid hinzu. Nach
Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle!) goß man auf eiskalte, verdünnte Salzsäure, extrahierte
mit Methylenchlorid und schüttelte mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt.
Natriumchloridlösung. Das Solvens wurde dann i. Vak. verdampft und der Rückstand in Aceton
aufgenommen. Durch direkte Kristallisation erhielt man 350 mg des Produkts **4a**, die Mutterlauge
wurde an Kieselgel filtrierte. Mit Ether sowie Ether/2% Methanol eluierte man insgesamt weitere
65 mg, Gesamtausb. 415 mg (86%) Monoethylverbindung mit Schmp. 251°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 360, 310, 296, 293, 257, 248, 222 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1730,
Pyridon 1660, 1615, Aromat 1570, 1530, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H $\tau = 1.80\text{--}2.00$
[2] m, 2.13–2.60 [2] m, Pyridon-H 2.62 [1] s, CH_2N 4.72 [2] s, Isopropyl-H 4.76–5.10 [1] m,
8.75 [6] d ($J = 6$ Hz), OCH_3 5.65 [3] s, 6.01 [3] s, *tert*. H 6.3 [1] tr ($J = 7.5$ Hz), Ethyl-H 7.6–8.2
[2] m, 9.01 [3] tr ($J = 7.5$ Hz). – MS (340°C): M^{\oplus} *m/e* 450 (69%), 390 (19), 376 (54), 361 (100),
348 (27), 331 (35), 318 (23).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ Molmasse Ber. 450.1790 Gef. 450.1791 (MS)

*α -Allyl-12-methoxy-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-7-essigsäure-
isopropylester (4b)*: Eine Lösung von 422 mg des Diesters **3b** und 0.3 ml Allylbromid in 30 ml
Methylenchlorid wurde mit der Lösung von 74 mg Tetrabutylammoniumiodid und 96 mg Na-
triumhydroxid in 30 ml Wasser vereinigt und kräftig bei Raumtemp. zur innigen Durchmischung
der Phasen turbinert. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle!) wurde die Methylen-
chloridphase abgetrennt und zur Entfernung des Katalysators mehrfach mit Wasser extrahiert.
Man dampfte dann i. Vak. das Solvens ab, nahm den Rückstand in Aceton auf und erhielt durch
direkte Kristallisation 328 mg der Monoallylverbindung. Filtrieren der Mutterlauge an Kieselgel

lieferte durch Elution mit Ether und Ether/2% Methanol weitere 51 mg **4b**. Ausb. 82%, Schmp. 243°C (aus Aceton).

UV (Methanol): λ_{\max} 361, 312, 300, 287, 260, 235 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1655, 1615, Aromat 1570, 1530, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H τ = 1.70–1.98 [2] m, 2.10–2.55 [2] m, Pyridon-H 2.61 [1] s, Olefin-H 3.95–4.33 [1] m und 4.73–5.05 [3] m, Isopropyl-H 4.76 [1] m und 8.75 [6] d (J = 6.5 Hz), CH_2N 4.72 [2] s, OCH_3 5.63 [3] s und 6.02 [3] s, Allyl-H 6.83–7.50 [2] m. – MS (350°C): M^{\oplus} m/e 462 (50%), 430 (100), 419 (26), 405 (46), 386 (38), 375 (18), 361 (77), 343 (58), 315 (69).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ Molmasse Ber. 462.1791 Gef. 462.1782 (MS)

*β -Isopropylloxycarbonyl-12-methoxy-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-7-propionsäure-tert-butylester (4c)*: In gleicher Weise wie bei **4b** angegeben setzte man 422 mg **3b** mit 440 mg Bromessigsäure-tert-butylester in 35 ml Methylenchlorid sowie 120 mg Tetrabutylammoniumiodid und 96 mg Natronlauge in 35 ml Wasser um. Nach der dort angegebenen Aufarbeitung und Reinigung gewann man 490 mg (81%) des Triesters **4c** mit Schmp. 247°C (aus Aceton).

UV (Methanol): λ_{\max} 354, 310, 296, 282, 258, 223 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1655, 1620, Aromat 1570, 1530, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H τ = 1.78–2.03 [2] m, 2.15–2.60 [2] m, Pyridon-H 2.78 [1] s, CH_2N 4.66 [2] s, Isopropyl-H 4.75–5.10 [1] m und 8.74 [6] d (J = 7 Hz), CH–COO 5.57–5.80 [1] dd (J = 5 und 10 Hz), OCH_3 5.67 [3] s und 6.03 [3] s, CH_2 –COO 6.55–7.45 [2] ABX (J = 5, 10 und 16 Hz), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 8.55 [9] s. – MS (380°C): M^{\oplus} m/e 536 (39%), 480 (50), 462 (11), 434 (22), 421 (100), 388 (33), 378 (39), 361 (87), 317 (66).

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$ (536.6) Ber. C 64.91 H 6.06 N 5.23 Gef. C 64.63 H 5.96 N 4.97

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Verbindungen 4a, 4b und 4c zu den entsprechenden Carbinolen 7a, 7b und 7c: Die zu reduzierenden Verbindungen wurden in absol. Glycoldimethylether (Glyme) gelöst und im Trockeneis/Aceton-Bad auf -70°C abgekühlt. Dann wurde unter Stickstoff eine 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Hexan (2 ml pro 100 mg Substanz) zugegeben und 20 min gerührt. Anschließend wurde auf wäßr. Zitronensäurelösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Hydrogencarbonatlösung und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Isopropylalkohol – bei größeren Substanzmengen besser in Isopropylalkohol/Methylenchlorid (1 : 1) – gelöst, mit etwas Eisessig abgepuffert und auf 0°C abgekühlt. Dazu wurde NaBH_4 in kleinen Portionen unter Rühren zugegeben. Nach vollständiger Abreaktion wurde in eiskalte, verdünnte Salzsäure gegossen und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Hydrogencarbonat- und NaCl-Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert.

*α -Ethyl-8-hydroxymethyl-12-methoxy-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-*b*]chinolin-7-essigsäureisopropylester (7a)*: Nach der allgemeinen Vorschrift setzte man 360 mg **4a** mit 8 ml DIBAH-Lösung in 80 ml Ethylenglycoldimethylether um und reduzierte anschließend mit 2 g Natriumborant in 300 ml Isopropylalkohol/Methylenchlorid (1 : 1). Nach der Aufarbeitung kristallisierten aus Aceton 258 mg (76%) **7a** mit Schmp. 191°C (Aceton).

UV (Methanol): λ_{\max} 352, 310, 295, 282, 255, 248, 224 nm (qualitativ). – IR (KBr): OH 3400 breit, C=O 1730, Pyridon 1660, 1615, Aromat 1590, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H τ = 1.83–2.02 [2] m, 2.20–2.64 [2] m, Pyridon-H 2.56 [1] s, OH 4.48 [1] s breit, CH_2N 4.70 [2] s, Isopropyl-H 4.80–5.13 [1] m und 8.76 [6] d (J = 6 Hz), CH_2 –O 5.15 [2] s, OCH_3 5.66 [3] s, CH–COO 6.1 [1] tr (J = 6 Hz), $-\text{CH}_2-$ 7.5–8.25 [2] m, CH_3 9.01 [3] tr (J = 6.5 Hz). – MS (260°C): M^{\oplus} m/e 422 (5%), 394 (40), 380 (45), 362 (25), 352 (23), 333 (22), 317 (22), 308 (25), 293 (100).

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ Molmasse Ber. 422.1842 Gef. 422.1841 (MS)

α -Allyl-8-hydroxymethyl-11-methoxy-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-essigsäureisopropylester (**7b**): 388 mg **4b** wurden wie oben angegeben mit 8 ml DIBAH-Lösung und 2 g Natriumborarat reduziert. Aus Aceton kristallisierten 295 mg (81%) **7b** mit Schmp. 207 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} 353, 307, 294, 282, 255, 246, 222 nm (qualitativ). – IR (KBr): OH 3400 breit, C=O 1725, Pyridon 1655, 1610, Aromat 1580, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H $\tau = 1.8-2.0$ [2] m und 2.15–2.60 [2] m, Pyridon-H 2.62 [1] s, Olefin-H 4.1–4.4 [1] m und 4.7–5.1 [2] m, CH_2-N 4.55 [2] s, Isopropyl-H 4.75 [1] m und 8.76 [6] d ($J = 7$ Hz), CH_2-O 5.15 [2] s, CH_3O 5.65 [3] s, CH–COO 5.95 [1] tr ($J = 6.5$ Hz), Allyl-H 6.8–7.6 [2] m. – MS (280 °C): M^{\oplus} *m/e* 434 (15%), 416 (7), 405 (35), 391 (44), 372 (40), 363 (17), 329 (46), 315 (43), 293 (100).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (434.5) Ber. C 69.11 H 6.03 N 6.45 Gef. C 68.57 H 6.02 N 6.15

8-Hydroxymethyl- β -isopropoxy-carbonyl-12-methoxy-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin-7-propionsäure-tert-butylester (**7c**): 870 mg des Triesters **4c** wurden mit 18 ml DIBAH-Lösung und anschließend mit 3 g Natriumborarat wie oben angegeben reduziert. Nach dem Aufarbeiten kristallisierten aus Aceton 676 mg (82%) des Carbinols **7c** mit Schmp. 233 °C.

UV (Methanol): λ_{\max} 346, 308, 294, 281, 255, 248, 220 nm (qualitativ). IR (KBr): OH 3400 (breit), C=O 1735, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1570, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Aromat. H $\tau = 1.85-2.08$ [2] m, 2.16–2.70 [2] m, Pyridon-H 2.77 [1] s, CH_2-N 4.73 [2] s, Isopropyl-H 4.93 [1] m und 8.75 [6] d ($J = 6$ Hz), $\text{CH}_2\text{O}-$ 5.08 [2] s, CH–COO 5.50 [1] dd ($J = 6$ und 9 Hz), CH_3O 5.66 [3] s, CH_2-COO 6.53–7.40 [2] ABX m ($J = 6, 9$ und 17 Hz), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 8.50 [9] s. – MS (310 °C): M^{\oplus} *m/e* 508 (1%), 448 (12), 392 (100), 375 (28), 345 (71), 333 (46), 320 (30), 303 (30), 291 (28), 287 (31), 260 (24).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ (508.6) Ber. C 66.14 H 6.35 N 5.51 Gef. C 66.15 H 6.34 N 5.34

Zur Bildung der korrespondierenden Lactone wurden die drei Hydroxysäuren **7a**, **b** und **c** mit der zwanzigfachen Menge Trifluoressigsäure 1 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man verdampfte sodann die Trifluoressigsäure i. Vak., nahm den Rückstand in Aceton auf und kristallisierte das jeweilige Produkt aus.

7-Methoxy-desoxycamptothecin (**8a**): Ausb. 90%, Schmp. 290 °C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} 347, 308, 294, 280, 256, 248, 224 nm (qualitativ). – IR (KBr): OH 3450 (breit), C=O 1740, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1570, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): Aromat. H $\tau = 1.2-1.4$ [1] d ($J = 8$ Hz), 1.65–2.06 [3] m, Pyridon H 2.15 [1] s, CH_2-N 3.86 [2] s, CH_2-O 4.27 [2] s, CH_3O 5.15 [3] s, CH–COO 5.98 [1] tr ($J = 7$ Hz), $-\text{CH}_2-$ 7.57–7.90 [2] m, CH_3 8.80 [3] tr ($J = 7$ Hz). – MS (350 °C): M^{\oplus} *m/e* 362 (100%), 346 (22), 331 (40), 320 (40), 303 (41), 291 (66), 278 (46).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ Molmasse Ber. 362.1266 Gef. 362.1250 (MS)

7-Methoxy-desoxy-allylcampothecin (**8b**): Ausb. 95%, Schmp. 259 °C. – UV (Methanol): λ_{\max} 355, 308, 294, 282, 256, 248, 220 nm (qualitativ). – IR (KBr): C=O 1740, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1565, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): Aromat. H $\tau = 1.28$ [1] d ($J = 8$ Hz), 1.75–2.07 [3] m, Pyridon-H 2.14 [1] s, CH_2-N 3.88 [2] s, CH_2-O 4.28 [2] s, Olefin-H 3.95–4.22 [1] m und 4.69–4.93 [2] m, OCH_3 5.15 [3] s, CH–COO 5.83 [1] tr ($J = 6.5$ Hz), $-\text{CH}_2-$ 7.04 [2] tr ($J = 6.5$ Hz). – MS (350 °C): M^{\oplus} *m/e* 374 (100%), 359 (20), 346 (28), 334 (34), 330 (37), 315 (78), 304 (45), 289 (15), 265 (23).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (374.4) Ber. C 70.58 H 4.85 N 7.48 Gef. C 70.05 H 4.76 N 7.33

19-Carboxy-7-methoxy-desoxycampothecin (**8c**): Ausb. 86%, Schmp. 280 °C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} 346, 308, 295, 282, 255, 248, 220 nm (qualitativ). – IR (KBr): OH 3450 (breit), C=O 1735, Pyridon 1655, 1610, Aromat 1580, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): Aromat. H $\tau = 1.34$ [1] d ($J = 8.5$ Hz), 1.7–2.1 [4] m, CH_2-N 3.85 [2] s, CH_2-O 4.2 [2] q ($J = 17$ Hz),

OCH₃ 5.15 [3] s, CH—COO 4.56 [1] tr ($J = 4$ Hz), CH₂—COO 6.36 [2] d ($J = 4$ Hz). — MS (360°C): M[⊕] *m/e* 392 (12%), 374 (5), 360 (8), 348 (42), 334 (50), 320 (10), 304 (100), 290 (44), 259 (26).

C₂₁H₁₆N₂O₆ Molmasse Ber. 392.1008 Gef. 392.1005 (MS)

7-Methoxy-19-methoxycarbonyl-desoxycamptothecin (8d): Diazomethanveresterung von **8c** ergab in 94proz. Ausb. den Methylester **8d** vom Schmp. 278°C. — UV (Methanol): λ_{max} 350, 310, 294, 282, 256, 248, 220 nm (qualitativ). — IR (KBr): C=O 1735, 1730, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1570, 1500 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): Aromat. H τ = 1.64–1.96 [2] m, 2.1–2.55 [2] m, Pyridon-H 2.85 [1] s, CH₂—N 4.43 [2], CH₂—O 4.2–4.75 [2] q ($J = 17$ Hz), OCH₃ 5.6 [3] s und 6.26 [3] s, CH—COO 6.0 [1] tr ($J = 7$ Hz), CH₂—COO 6.4–7.2 [2] m. — MS (250°C): M[⊕] *m/e* 406 (74%), 375 (23), 363 (10), 347 (31), 334 (100), 320 (18), 305 (40), 292 (24), 276 (16), 266 (22).

C₂₂H₁₈N₂O₆ Molmasse Ber. 406.1165 Gef. 406.1148 (MS)

7-Methoxycamptothecin (2b): 50 mg des Lactons **8a** in 15 ml Dimethylformamid versetzte man mit 3 Tropfen Triethylamin und 40 mg Cu^{II}-Acetat. Bei Raumtemp. wurde 15 min Sauerstoff durchgeleitet. Man goß dann in 4 M Zitronensäurelösung ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach dem Waschen mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und gesätt. NaCl-Lösung wurde das Solvens i. Vak. abgedampft. Nach Reinigung durch präp. DC kristallisierten aus Chloroform/Methanol 33.5 mg (64%) **2b** vom Schmp. 295°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{max} 350, 310, 295, 282, 255, 247, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH 3400, C=O 1740, Pyridon 1655, 1600, Aromat 1570, 1500 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CF₃CO₂H): Aromat. H τ = 1.33–2.15 [5] m, CH₂—N 3.86 [2] s, CH₂—O 3.95–4.53 [2] q ($J = 17$ Hz), —CH₂—7.68–8.05 [2] q ($J = 7$ Hz), CH₃ 8.7–8.97 [3] tr ($J = 7$ Hz). — MS (350°C): M[⊕] *m/e* 378 (100%), 362 (21), 349 (37), 333 (36), 320 (37), 305 (21), 292 (18), 278 (32), 249 (11), 235 (18).

C₂₁H₁₈N₂O₅ Molmasse Ber. 378.1216 Gef. 378.1215 (MS)

7-Methoxy-allylcamptothecin (2c): 70 mg des Lactons **8b** in 10 ml Pyridin versetzte man mit 36 mg Cu^{II}-Acetat und leitete bei –20°C 1 h Sauerstoff durch die Lösung. Nach dem Eingießen in verd. Salzsäure wurde mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt dreimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und das Solvens i. Vak. verdampft. Nach Reinigung durch präp. DC kristallisierten aus Chloroform/Aceton 34 mg (60%) **2c** vom Schmp. 280°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{max} 346, 310, 294, 280, 255, 245, 222 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH 3400 (breit), C=O 1740, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1570, 1500 cm⁻¹. ¹H-NMR (CF₃CO₂H): Aromat. H τ = 1.35 [1] d ($J = 8$ Hz), 1.7–2.2 [4] m, CH₂—N 3.87 [2] s, CH₂—O 4.0–4.55 [2] q ($J = 17$ Hz), Olefin-H 4.0–4.9 [3] m, OCH₃ 5.16 [3] s, —CH₂— 7.15 [2] m. — MS (350°C): M[⊕] *m/e* 390 (35%), 349 (100), 322 (22), 306 (35), 291 (8), 278 (22), 263 (10), 234 (15).

C₂₂H₁₈N₂O₅ Molmasse Ber. 390.1216 Gef. 390.1217 (MS)

7-Methoxy-methoxycarbonylcamptothecin (2d): 61 mg des Lactons **8c** in 20 ml Chloroform/Methanol (1 : 1) versetzte man bei 0°C mit 40 mg Cu^{II}-Acetat und leitete nach Zugabe von 3 Tropfen Triethylamin 1 h bei 0°C Sauerstoff durch die Lösung. Man goß dann in 4 M Zitronensäure ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Der Extrakt wurde mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat- und gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und dann das Solvens i. Vak. verdampft. Nach Reinigung durch präp. DC kristallisierten aus Chloroform/Aceton 49 mg (77%) **2d** vom Schmp. 290°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{max} 347, 308, 294, 282, 256, 248, 220 nm (qualitativ). — IR (KBr): OH 3400 (breit), C=O 1740, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1570, 1500 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CF₃CO₂H): Aromat. H τ = 1.25–2.16 [5] m, CH₂—N 3.87 [2] s, CH₂—O 4.2 [2] q ($J = 17$ Hz), OCH₃ 5.15 [3] s und 6.12 [3] s, CH₂—COO 6.7 [2] s. — MS (400°C): M[⊕] *m/e* 422 (30%), 404 (80), 391 (9), 375 (22), 364 (9), 348 (52), 345 (100), 333 (10), 318 (25), 306 (15), 292 (7), 276 (56).

C₂₂H₁₈N₂O₇ Molmasse Ber. 422.1114 Gef. 422.1115 (MS)

7-Methoxycamptothecincarbonsäuremorpholid (**2e**): 50 mg der Carbonsäure **8c** wurden in 5 ml frisch destilliertem Thionylchlorid 2 h bei 0°C gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde sodann i. Vak. verdampft und der Rückstand mehrfach mit Methylenchlorid versetzt und wieder eingedampft. Man nahm schließlich den Rückstand in 5 ml Methylenchlorid auf und fügte bei 0°C drei Tropfen Morpholin hinzu. Nach 10 min goß man in 4 M Zitronensäurelösung und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Der Methylenchloridextrakt wurde zunächst mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und schließlich das Solvens i. Vak. verdampft. Den Rückstand oxidierte man wie unter **2d** angegeben und erhielt nach Aufarbeitung und präp. DC-Reinigung 48 mg (80%) **2e** vom Schmp. 309°C (Zers.).

UV (Methanol): λ_{\max} 344, 308, 295, 283, 272, 257, 248, 225 nm (qualitativ). – IR (KBr): OH 3400 (breit), C=O 1735, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1570, 1500 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): Aromat H $\tau = 1.25 - 2.15$ [5] m, $\text{CH}_2 - \text{N}$ 3.85 [2] s, $\text{CH}_2 - \text{O}$ 4.0–4.35 [2] m, OCH_3 5.15 [3] s, Morpholin-H 5.7–6.2 [8] m, $\text{CH}_2 - \text{CO}$ 6.55 [2] s, breit. – MS (300°C): M^{\oplus} m/e 477 (1%), 459 (45), 433 (35), 372 (12), 345 (48), 320 (100), 305 (63), 278 (41).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (495.5) Ber. C 60.60 H 5.09 N 8.49 Gef. C 60.85 H 4.91 N 8.30

[27/78]