

52. Neue Synthese von Vinblastinderivaten; 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin und 20'-Deethyl-20'-deoxy-C'-homovinblastin

Vorläufige Mitteilung

von Gottfried Schill*, Claus Ulrich Priester und Udo Frank Windhövel

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Albertstr. 21, D-7800 Freiburg

und Hans Fritz

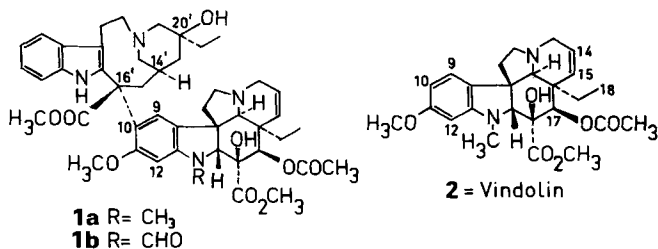
Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(6.I.86)

A New Synthesis of the Vinblastine Derivatives 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastine and 20'-Deethyl-20'-deoxy-C'-homovinblastine

A new synthesis of vinblastine derivatives is described. In the key step, the chloroindolenine derivative **14** was reacted with vindoline (**2**) to give, after cyclization, stereospecifically **17/I** and 20'-deethyl-20'-deoxyvinblastine (**17/II**). In an analogous manner, the epimeric C'-homovinblastine derivatives **21/I-21/IV** were synthesized.

Die dimeren Catharanthus-Alkaloide Vinblastin (**1a**) und Vincristin (**1b**) haben seit ihrer Einführung in die Chemotherapie die Situation bei der Behandlung bösartiger Krebserkrankungen wie *Morbus Hodgkin* und akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter entscheidend verbessert. Die Nebenwirkungen dieser Mitosehemmstoffe sind jedoch beträchtlich und lassen die Entwicklung neuer Derivate mit verbessertem therapeutischem Index notwendig erscheinen.

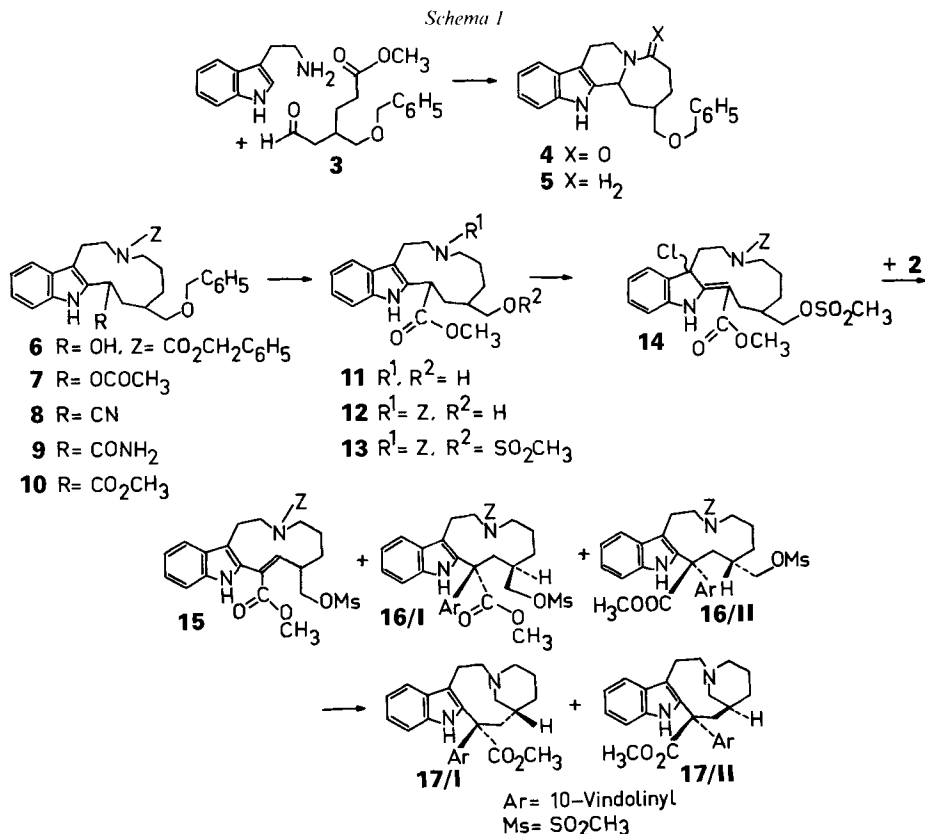


Die bisher einzige Synthese von Verbindungen des Typs **1** mit der Konfiguration der Naturstoffe an C(14') und C(16') wurde nahezu gleichzeitig von *Potier et al.* [1] und *Kutney et al.* [2] beschrieben und geht auf eine Hypothese von *Atta-ur-Rahman* [3] zurück. In einer modifizierten *Polonovski*-Reaktion wurden Catharanthin-N₆-oxid-Derivate mit Vindolin (**2**) zu Vinblastin-Derivaten umgesetzt [4]. Neben den in maximal 50% Ausbeute erhaltenen Dimeren mit der natürlichen (16'*S*)-Konfiguration entstehen hierbei, je nach eingesetztem Catharanthin-Derivat in mehr oder minder hohen Ausbeuten, unerwünschte Isomere mit (16'*R*)-Konfiguration sowie Fragmentierungsprodukte [1] [2] [4].

Aufgrund des Reaktionsmechanismus [1] [2] ist die Synthese auf solche Derivate beschränkt, die im Cleavaminteil das gleiche Ringgerüst wie **1a** haben [5].

Die früher untersuchte Umsetzung des Chlorindolenins von 16-Methoxycarbonylclevamin-Derivaten mit **2** führt ausschliesslich zu Dimeren mit der unnatürlichen Konfiguration an C(16') [6], die biologisch inaktiv sind. Wir berichten hier über eine neue Synthese von Vinblastin-Derivaten, die sich durch eine grosse Anwendungsbreite auszeichnet und neben Dimeren mit dem Ringgerüst von **1a** auch solche Derivate zugänglich macht, deren C'- und D'-Ring gegenüber **1** verändert ist [7].

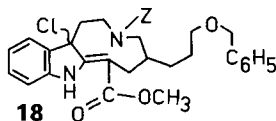
Zur Synthese von 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin (**17/II**) haben wir Tryptamin mit dem Ester **3** in zweistufiger Reaktion zum Lactam **4** kondensiert (Schema 1). Nach Reduktion mit Lithiumalanat zum Amin **5** und C,D-Ringöffnung mit Benzylchloroformiat [8] in wasserhaltigem THF wurde die Hydroxyverbindung **6** erhalten. Nach Acetylierung zu **7** wurde nach einem von uns entwickelten neuen Verfahren durch Reaktion mit Alkalicyanid unter Zweiphasenkatalyse [9] das Nitril **8** in 91% Ausbeute (bezogen auf **7**) erhalten. Die Hydrolyse zum Amid **9** gelang mit H₂O₂ in alkalischer Lösung. Dessen Reaktion mit MeOH in Gegenwart von Amberlyst® **15** [10] führte zum Methylester **10**. Nach Hydrogenolyse an Pd/Aktivkohle wurde der Aminoalkohol **11** erhalten, der nach erneutem Schutz der Aminogruppe mit Benzylchloroformiat zu **12** und Reaktion mit



Methansulfochlorid in Gegenwart von Et_3N das Mesylat **13** in einer Gesamtausbeute von 26%, bezogen auf Tryptamin, zugänglich machte.

Das Chlorindolenin **14**, das aus **13** erhältlich ist [6], konnte mit **2** in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ verknüpft werden. Neben wenig Olefin **15** wurden in 60% Ausbeute stereospezifisch die beiden diastereoisomeren Mesylate **16/I** und **16/II** erhalten. Auf deren Trennung wurde wegen zu geringer Unterschiede im chromatographischen Verhalten verzichtet. Ihre Struktur ergibt sich aus der nachfolgend durchgeführten Umsetzung: Ihre Hydrogenolyse in Gegenwart von Na_2CO_3 führte unter gleichzeitiger Cyclisierung in 86% Ausbeute zu den Dimeren **17/I** und 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin (**17/II**; Verhältnis *ca.* 1:1), deren Trennung durch 'flash'-Chromatographie [11] erreicht wurde. Durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ - und CD-Spektren¹⁾ mit Literaturdaten [1] [2] [6] [12] [13] ist der polaren Komponente **17/II** die Vinblastin-analoge Konfiguration, der Verbindung **17/I** die Vincovalin [13] entsprechende Konfiguration zuzuordnen.

Die analoge Umsetzung des 9gliedrigen Chlorindolenins **18** mit **2** ergibt nach Cyclisierung ausschliesslich 16'-epi-20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin und 16'-epi-20'-Deethyl-20'-deoxyvincovalin.



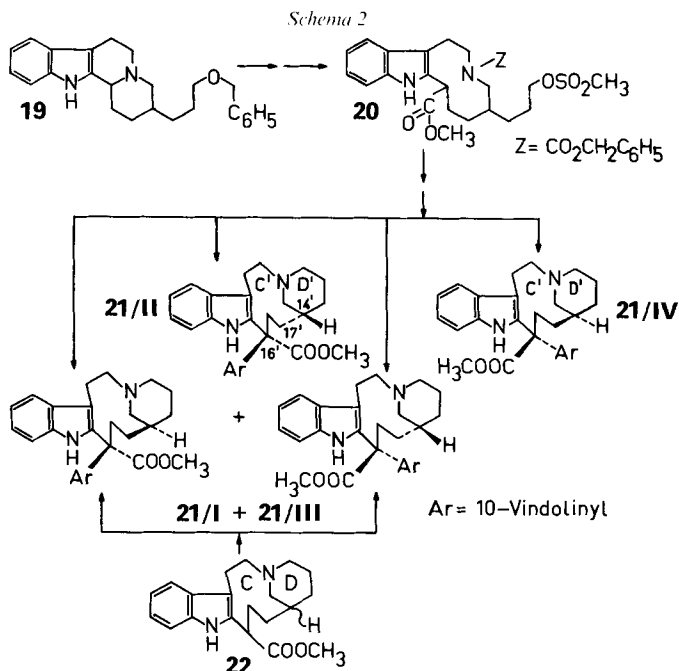
Ausgehend von 3-(3-Benzyloxypropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]-quinolizin (**19**) haben wir in analoger Weise, wie voranstehend beschrieben, den Octahydro-3*H*-azecino[5,4-*b*]indol-8-carbonsäure-methylester (**20**) synthetisiert (*Schema 2*). Über das entsprechende Chlorindolenin gelang die Verknüpfung mit **2**; nach Hydrogenolyse und Ringschluss wurden die Dimeren **21/I–21/IV**²⁾ in einer Gesamtausbeute von 85% (bezogen auf **2**) erhalten. Durch wiederholte 'flash'-Chromatographie konnten die Hauptprodukte **21/II** und 20'-Deethyl-20'-deoxy-C'-homovinblastin (**21/IV**) in reiner Form isoliert werden. Die Ausbeute an **21/IV** betrug 27%. Die Strukturzuordnung basiert auf dem Vergleich der CD-Spektren³⁾ mit denen von **17/I** und **17/II** sowie der Tatsache, dass die Kupplung des aus **20** synthetisierten **22** über das entsprechende Chlorindolenin mit **2** ausschliesslich die beiden Dimeren **21/I** und **21/III** (87%, bezogen auf **2**) ergab.

¹⁾ **17/I**: CD (MeOH; λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$): 208,2 (44,8), 220,3 (–55,4), 255,4 (7,3), 280,9 (sh; –0,9), 292,6 (sh; –3,3), 302,6 (–9,3). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 9,70 (br. s, OH); 8,08 (s, NH); 7,50 (*d*, $J = 8$, H–C(9'')); 7,25–7,0 (*m*, 3 H, Indol-H); 6,74 (*s*, H–C(9)); 6,14 (*s*, H–C(12)); 5,80 (*dd*, $J = 10,4$, 3,6, H–C(14)); 5,39 (*s*, H–C(17)); 5,24 (*d*, $J = 10,4$, H–C(15)); 3,80, 3,78, 3,57 (3*s*, COOCH_3 , H–C(2), ArOCH_3); 2,73, 2,09 (2*s*, 6 H, CH_3N , OCOCH_3); 0,40 (*t*, $J = 7,2$, 3 H–C(18)). $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8$: ber.: 766,3942; gef.: 766,3928 (MS).

17/II: CD (MeOH; λ_{max} [nm] ($\Delta\epsilon$): 209,7 (–80,8), 223,5 (34,3), 254,7 (17,3), 280,3 (sh; 1,4), 290,0 (0,7), 302,6 (6,20). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 9,91 (br. s, OH); 8,03 (*s*, NH); 7,50 (*d*, H–C(9'')); 7,21–7,05 (*m*, 3 H, Indol-H); 6,59 (*s*, H–C(9)); 6,10 (*s*, H–C(12)); 5,86 (*dd*, $J = 10,4$, 3,6, H–C(14)); 5,46 (*s*, H–C(17)); 5,31 (*d*, $J = 10,4$, H–C(15)); 3,79, 3,75, 3,63 (3*s*, COOCH_3 , H–C(2), ArOCH_3); 2,73, 2,11 (2*s*, NCH_3 , OCOCH_3); 0,81 (*t*, $J = 7,1$ und *mc*, 3 H–C(18)). MS (70 eV): 766 (M^+ , 10).

²⁾ Eine individuelle Zuordnung für **21/I** und **21/III** wurde nicht getroffen.

³⁾ **21/II**: CD (MeOH; λ_{max} [nm] ($\Delta\epsilon$): 206,9 (29,4), 219,6 (–52,7), 254,2 (6,0), 301,8 (–4,5). MS (70 eV): 780 (M^+ , 25). **21/IV**: CD (MeOH; λ_{max} [nm] ($\Delta\epsilon$): 193,1 (–43,8), 209,3 (–75,5), 223,6 (46,5), 255,4 (20,8), 293,4 (–0,5), 301,1 (1,1), 310,2 (–0,5), 323,3 (0,9). $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8$: ber.: 780,4098; gef.: 780,4091 (MS).



Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* unterstützt. Wir danken Dr. I. Kompis, Dr. K. Noack und Dr. W. Vetter, F. Hoffmann-La Roche AG, für die Überlassung von Vindolin und die Aufnahme von CD- und Massenspektren.

LITERATUR

- [1] P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois, F. Gueritte, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 670; N. Langlois, F. Gueritte, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7017.
- [2] J. P. Kutney, A. H. Ratcliffe, A. M. Treasurywala, S. Wunderly, *Heterocycles* **1975**, *3*, 639; J. P. Kutney, T. Hibino, E. Jahngen, T. Okutani, A. H. Ratcliffe, A. M. Treasurywala, S. Wunderly, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2858.
- [3] Atta-ur-Rahman, *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **1971**, *14*, 487.
- [4] M. Lounasmaa, A. Nemes, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 223.
- [5] R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2572.
- [6] J. P. Kutney, J. Beck, F. Bylsma, J. Cook, W. J. Cretney, K. Fujii, R. Imhof, A. M. Treasurywala, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1690.
- [7] D. B. P.-Anmeldung vom 24.5.1985; Erfinder: G. Schill, C. U. Priester, U. F. Windhövel.
- [8] M. J. Calverley, J. Harley-Mason, S. A. Quarrie, P. D. Edwards, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1547; M. J. Calverley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1209.
- [9] H. Löwer, Dissertation, Universität Freiburg, 1982.
- [10] W. J. Greenlee, E. D. Thorsett, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5351.
- [11] D. F. Taber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1351.
- [12] J. P. Kutney, D. E. Gregonis, R. Imhof, I. Itoh, E. Jahngen, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5013; F. Gueritte, N. Langlois, Y. Langlois, R. J. Sundberg, J. D. Bloom, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5393; N. Kunesch, P.-L. Vaucamps, A. Cavé, J. Poisson, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5073.
- [13] R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2849.