

EINE NEUE SYNTHESE VON VINBLASTIN-DERIVATEN II ¹.
SYNTHESEKONZEPT UND MODELLUNTERSUCHUNGEN

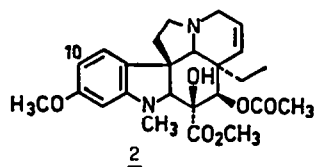
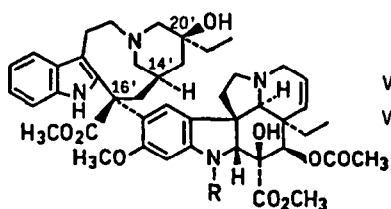
GOTTFRIED SCHILL*, HARTMUT LÖWER, CLAUS ULRICH PRIESTER,
UDO FRANK WINDHÖVEL und HANS FRITZ^a

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg und
Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel^a

(Received in Germany 2 January 1987)

Abstract - Starting from vindoline (2) and 7-methoxycarbonylazoniindole derivatives 7, a new concept for the synthesis of vinblastine 1a type alkaloids with natural C(16') stereochemistry is described. Using lactam 8 and chloroindolenine 9 as key intermediates a stereocontrolled coupling between the dihydroindole and indole subunits under formation of 10 should be achieved. Methanolysis of 10 and intramolecular N₆-alkylation of the resulting 12a should lead to 20'-deethyl-20'-deoxyvinblastine 13a. Model investigations for the synthesis of lactam 8 are described. A new method for the introduction of the nitrile group into the α -position of 2-alkylindoles using α -hydroxyalkyl substituted derivatives as starting materials is presented.

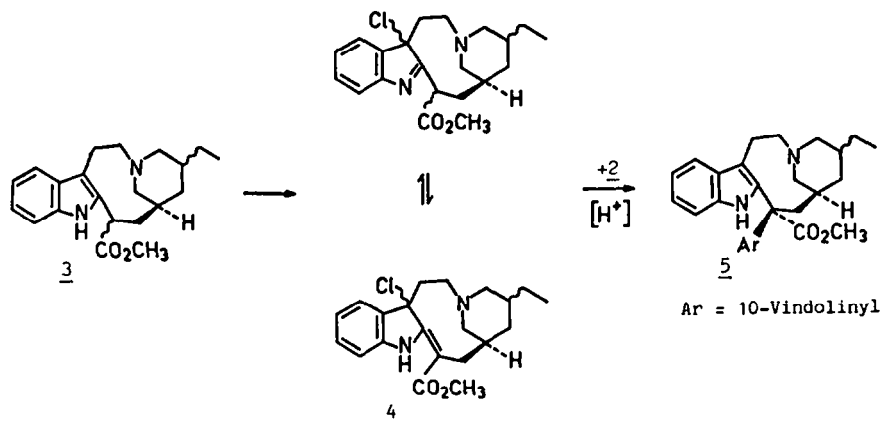
Die dimeren Catharanthus-Alkaloide Vinblastin (1a) und Vincristin (1b) ² haben seit ihrer Einführung in die Chemotherapie die Behandlungsmöglichkeiten bösartiger Krebserkrankungen wie *Morbus Hodgkin* und akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter entscheidend verbessert. Schwierige Nebenwirkungen ³ (Knochenmarksschädigungen durch 1a, Neurotoxizität von 1b) lassen die Entwicklung neuer Derivate mit verbessertem therapeutischen Index notwendig erscheinen.



Die cancerostatischen Eigenschaften der dimeren Alkaloide 1a,b beruhen auf ihrer Fähigkeit zur Bindung an Tubulin, einem für die Ausbildung der Mitose spindle notwendigen Protein, wodurch die Zellteilung in der Metaphase arretiert wird ⁴. Die exakte Struktur von Tubulin ist derzeit noch unbekannt ⁵.

Die bisher einzige Synthese von Vinblastinderivaten mit der Konfiguration des Naturstoffs 1a an C(16') und C(14') wurde von Potier et al. ⁶ und Kutney et al. ⁷ beschrieben. Die Autoren setzten Catharanthin-N₆-oxid in einer modifizierten Polonovski-Reaktion mit Vindolin 2 um und erhielten nach Reduktion mit Natriumborant Anhydrovinblastin. Neben diesem in 50% Ausbeute erhaltenen Dimeren mit der natürlichen 16'S-Konfiguration führt die Umsetzung auch zum 16'R-Epimeren (12a) und zu weiteren Produkten ^{6,7,8}. Auf analogem Weg synthetisierten Atta-ur-Rahman et al. ausgehend von 20-Acetoxydihydrocatharanthin Vinblastin 1a ⁹, aus dem durch selektive Oxidation auch Vincristin 1b zugänglich ist ¹⁰.

Die bereits früher untersuchte Arylierung der aus 16 α - und 16 β -Methoxycarbonyldihydrocleavamin-Derivaten **3** erhältlichen Chlorindolenine **4** mit Vindolin **2** führt ausschließlich zu Dimeren **5** mit der unnatürlichen Konfiguration an C(16'), die cytostatisch inaktiv sind ¹¹. Unabhängig von der Konfiguration an C(16) und C(20) in **3** erfolgt der Angriff von Vindolin **2** stets von der Vorderseite des Moleküls, also in *trans*-Stellung zum Wasserstoffatom an C(14') ^{11,12}. Der Rückseitenangriff wird aufgrund sterischer Hinderung nicht beobachtet.



Durch Abwandlung des Naturstoffs **1a** und durch modifizierte Polonovski-Reaktion wurde eine begrenzte Anzahl von Vinblastinderivaten zugänglich ⁸, die auf ihre cytostatische Aktivität getestet wurden ¹³. 5'-Noranhydrovinblastin, das im Ring C' um ein C-Atom verengt ist und durch modifizierte Polonovski-Reaktion von Anhydrovinblastin erhalten wurde ^{14,15}, zeigt ausgeprägte cytostatische Aktivität und befindet sich in der klinischen Prüfung ⁵. Weitere Variationen des C',D'-Ringgerüsts durch Veränderung der für die modifizierte Polonovski-Reaktion eingesetzten Catharanthin-komponente scheinen nach vorliegenden Ergebnissen ¹⁵ kaum möglich.

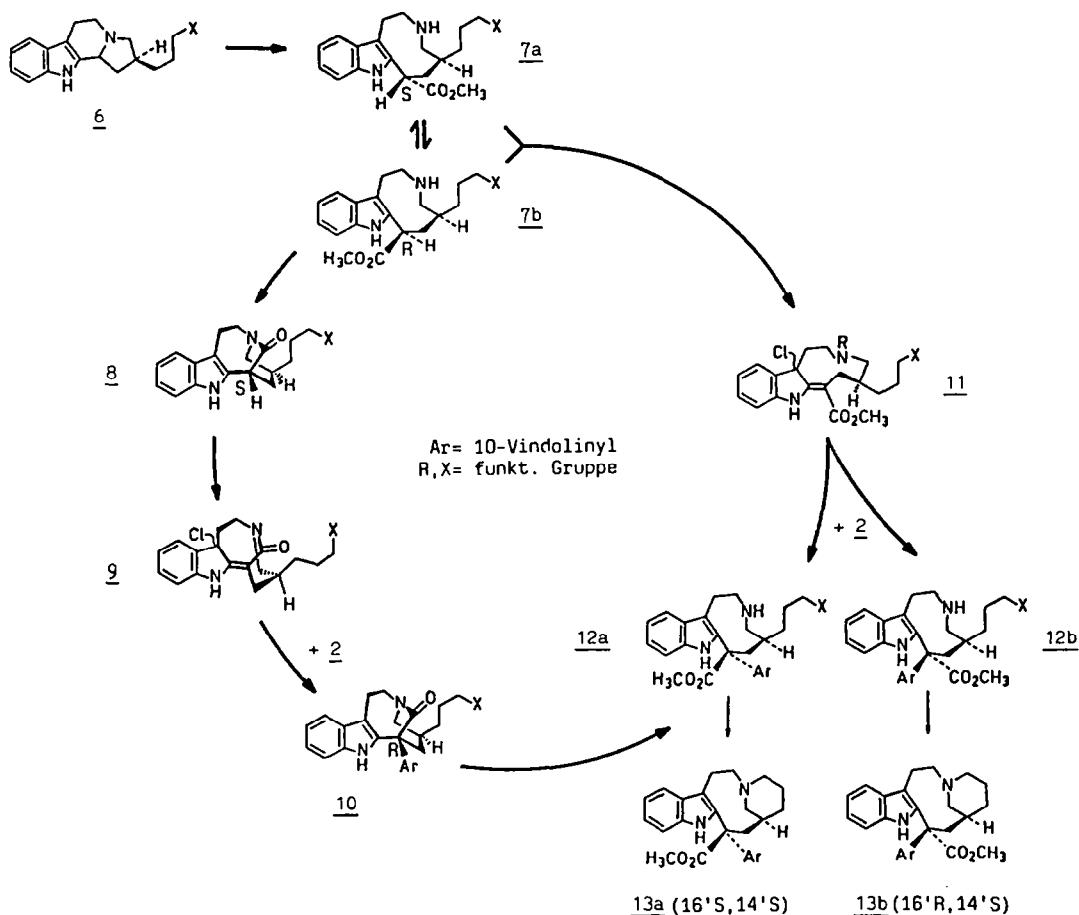
Ein neues Synthesekonzept

Zur Erweiterung der Kenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen und im Hinblick auf die Entwicklung neuer Derivate mit verbessertem therapeutischen Index schien es uns nötig, einen neuen Syntheseweg zu erarbeiten. Dieser sollte sowohl dimere Alkaloide vom Typ **1a** als auch solche Verbindungen zugänglich machen, deren C',D'-Ringgerüst und/oder Substitutionsmuster im Cleavaminenteil sich von **1a** unterscheidet. Das von uns zu diesem Zweck entwickelte Synthesekonzept soll nachfolgend am Beispiel von 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin **13a** erläutert werden. Über die Synthese von **13a** haben wir kürzlich in einer vorläufigen Mitteilung berichtet ¹.

Der stereochemische Verlauf der Kupplung des Chlorindolenins **4** von Methoxycarbonyldihydrocleavamin **3** und verwandter Verbindungen mit Vindolin **2** wird allein durch die Konfiguration an C(14) bestimmt. Unabhängig davon, ob das 16 α - oder 16 β -Methoxycarbonyl-Epimere von **3** eingesetzt wird, führt die Verknüpfung mit Vindolin ausschließlich zu Dimeren **5** mit der unnatürlichen 16'R-Konfiguration ^{11,12}.

Der Grundgedanke unseres Synthesekonzeptes besteht nun darin, solche Methoxycarbonylcleavamin-Vorstufen einzusetzen, bei denen eine Konfigurationsänderung an C(16) bei der Kupplung mit Vindolin vermieden wird. Dazu schienen uns Lactame des Typs **8** geeignet. Infolge der Bicyclostruktur kann ihre Verknüpfung mit Vindolin über die Chlorindolenine **9** als Zwischenstufen nur zu Kupplungsprodukten mit 16 β -Lactamstruktur führen. Die Verknüpfung des Chlorindolenins **9** mit Vindolin in der Brückenkopffosition sollte nach Literaturangaben ^{16,17} prinzipiell möglich sein. Nach

anschließender Methanolyse von **10** zum Methylester **12a** und intramolekularer N₆-Alkylierung würde ausgehend von einem Lactam **8** mit der 16R,14S-Konfiguration ausschließlich die Zielverbindung **13a** mit der 16'S,14'S-Konfiguration zugänglich.



Die stereochemische Problematik der Kupplung von Cleavamin-Chlorindoleninen mit Vindolin **2** wird nach unserem Synthesekonzept dahin verlagert, ein 16B-Lactam **8** zu synthetisieren. Eine Möglichkeit dazu besteht in der Lactamisierung eines 16B-Methoxycarbonylazonino[5,4-b]indol-Derivates **7b**. Eine Verbindung mit dieser Konfiguration an C(16) sollte sich durch sauer oder basisch katalysierte Isomerisierung^{18,19} von **7a** erhalten lassen. Azoninoindolderivate des Type **7** wiederum sollten in Anlehnung an bekannte Cleavamin- oder Quebrachamin-Synthesen²⁰ durch C,D-Ringöffnung von Hexahydroindolizino[8,7-b]indol-Derivaten **6** und Einführung einer Methoxycarbonylgruppe in 16-Stellung zugänglich sein.

Neben dem Weg über das Lactam-Chlorindolenin **9** als Zwischenstufe beabsichtigten wir, auch die direkte Kupplung des *seco*-Cleavamin-Chlorindolenins **11** mit Vindolin durchzuführen. Aus umfangreichen Untersuchungen von Still et al. ist bekannt, daß Additions- und Substitutionsreaktionen an cyclischen Verbindungen mittlerer Ringgröße oftmals mit hoher Stereoselktivität ablaufen²¹. Wir wollten deshalb der Frage nachgehen, ob sich die Kupplungsreaktion des *seco*-Cleavamin-Chlorindolenins **11** mit Vindolin **2** im stereochemischen Verlauf von der entsprechenden Umsetzung der tetracyclischen Cleavamin-Chlorindolenine **4** unterscheidet, und überprüfen, ob ausschließlich oder bevorzugt eines der Kupplungsprodukte **12a**, **12b** bzw. der Folgeprodukte **13a**, **13b** entsteht.

Über eine analoge Reaktionsfolge, welche anstelle der 9-gliedrigen Azoninoindolderivate 7 11-gliedrige Azacycloundecino[5,4-b]indol-Derivate als Ausgangsmaterialien zur Synthese von 13a vorsieht ¹, werden wir später berichten.

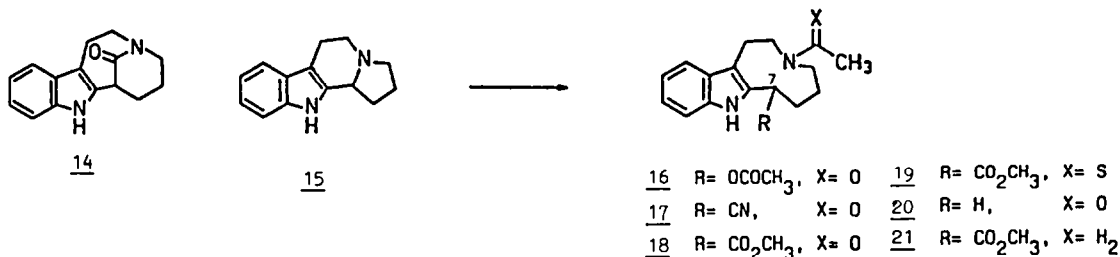
Untersuchungen zur Synthese des Lactams 14

Es erschien uns notwendig, den vorgeschlagenen Syntheseweg mit dem Lactam 8 als Zwischenstufe zunächst an einer Modellschubstanz zu erproben. Wir berichten in der vorliegenden Arbeit deshalb über Untersuchungen zur Synthese des Lactams 14, das an C(5) noch keine Propylseitenkette enthält. An der Verbindung 14 sollten sich bereits die Kupplung mit einem Dihydroindolderivat und die anschließende Lactamspaltung gut untersuchen lassen.

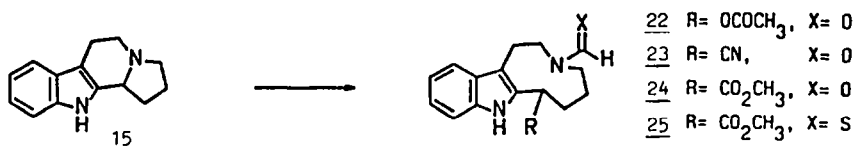
Zur Synthese des Lactams 14 beabsichtigten wir, Azonino[5,4-b]indol-7-carbonsäurederivate (vgl. 27) zu synthetisieren und anschließend zu lactamisieren. Ein geeignetes Ausgangsmaterial für diese Verbindungen sollten 3,7-disubstituierte Octahydroazonino[5,4-b]indol-Derivate des Typs 16 sein, die durch C,D-Ringöffnung von Hexahydroindolizino[8,7-b]indol-Derivaten des Typs 15 nach einer der zahlreichen publizierten Methoden ^{22,23} erhältlich sind. Wir planten, anschließend in die 7-Stellung eine Methoxycarbonylgruppe einzuführen.

Die Einführung einer Methoxycarbonylgruppe in die α -Position 2-alkylsubstituierter Indolderivate gelang in einigen Beispielen aus den entsprechenden Nitrilvorstufen, die ihrerseits entweder aus 3-Chlorindoleninen durch Umsetzung mit Cyanid nach unterschiedlichen Verfahren ^{17,24} oder aus quartären β -Carbolinium-Verbindungen durch Ringöffnung mit Cyanid ²⁵ synthetisiert wurden. Die Ausbeuten dieser Umsetzungen sind meist gering, und die letztgenannte Methode scheint nicht allgemein anwendbar ²⁶. Andere publizierte Verfahren zur Einführung der Methylesterfunktion ^{27,28} erschienen uns zu aufwendig.

Das 7-Acetoxyazonino[5,4-b]indol-Derivat 16 synthetisierten wir nach Literaturangaben aus dem Indolizinoindol 15 ²⁹ durch Ringöffnung mit Acetanhydrid ^{27,30}. Wir fanden, daß sich das Acetyl-derivat 16 nach einem neuen Verfahren in siedendem Toluol mit einem Überschuß an Natriumcyanid und in Gegenwart katalytischer Mengen an Tetra-n-butylammoniumbromid in 83% Ausbeute zum Nitril 17 umsetzen läßt ³¹. Durch Zusatz katalytischer Mengen an Natriumiodid konnte die Reaktionszeit von 15 h auf 4 h verkürzt werden. Das Nitril 17 kann in methanolischer Chlorwasserstofflösung über das entsprechende Imidesterhydrochlorid zum Methylester 18 umgesetzt werden ²⁵.

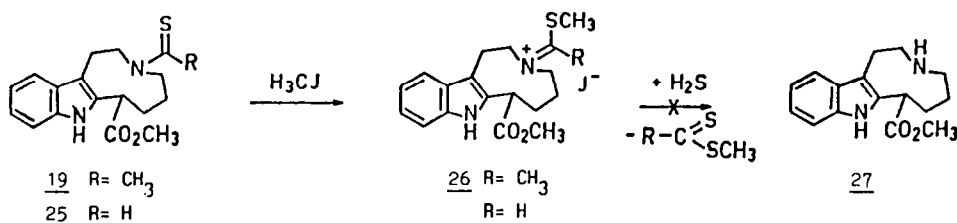


Die selektive Abspaltung der N β -Acetylschutzgruppe in 18 gelang bisher nicht. Da mit dem Meerwein-Salz Et₃O⁺BF₄⁻ ³² selbst nach 48-stündigem Sieden keine Reaktion eingetreten war, erweiterten wir unsere Modelluntersuchungen auf weitere N β -Schutzgruppen. Die C,D-Ringöffnung von 15 mit Ameisensäure-Essigsäureanhydrid ³³ führte in 85% Ausbeute zum N β -Formylderivat 22, das ebenfalls unter den Bedingungen der Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse mit Natriumcyanid zum Nitril 23 und danach unter den Bedingungen der Pinner-Reaktion zum Methylester 24 umgesetzt wurde.



Entgegen unseren Erwartungen ließ sich das Formamid 24 weder in mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigtem Methanol noch durch Umsetzung mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat und Hydrolyse zum sekundären Amin abbauen.

Aus den Amidien 18 und 24 stellten wir mit P₄S₁₀ die entsprechenden Thioamide 19 und 25 her und setzten diese mit Methyljodid zu den feuchtigkeitsempfindlichen Zwischenstufen 26a,b um. In Anlehnung an Literaturangaben³⁴ versuchten wir, mit Schwefelwasserstoff eine C-N-Bindungsspaltung zum Aminosäureester 27 und Ameisensäure- bzw. Essigsäuredithioester zu erreichen. Als Reaktionsprodukte konnten wir jedoch nur die eingesetzten Thioamide 19 und 25 isolieren, die durch Ethan-thiol-Abspaltung aus den Schwefelwasserstoffaddukten 26a,b zurückgebildet wurden.



Zur Strukturbestätigung wurden von den Verbindungen 16, 17, 18, 19, 24 und 25 sowie von den zu Vergleichszwecken synthetisierten Substanzen 20³⁵ und 21^{1H-} und ^{13C}-NMR-Spektren aufgenommen. Dabei zeigen sich zwei Besonderheiten (Daten siehe Tabelle 1):

- 1) Wegen behinderter Rotation um die Amid-N-CO-Bindung treten zwei Sätze von Signalen für *Z*- und *E*-Rotamere auf. Da eines der Rotamere in allen Verbindungen im Überschuß vorhanden ist, lassen sich die Signale beider Rotamere durch Auswertung der Integration zuordnen. Wie unten begründet wird, kommt den in größerer Menge vorhandenen Rotamere die *Z*-Konfiguration zu.
- 2) Die ¹H-Signale geminaler Methylenprotonen weisen teilweise beträchtliche Unterschiede der chemischen Verschiebungen auf. Dies ist besonders ausgeprägt für die Protonen an den Kohlenstoffatomen C-2 und C-4. Als Beispiele mögen die Werte von 18, 19, 24 und 25 dienen, die zusammen mit den entsprechenden Daten für die Vergleichsverbindungen 20³⁵ und 21 in Tabelle 2 angegeben sind. Die Verschiebungsunterschiede wie auch die vicinalen Kopplungskonstanten dieser Protonen (Werte für 21 siehe Tabelle 2, die entsprechenden Werte für die *Z*- und *E*-Isomere von 16–18 und 24 sind praktisch gleich) deuten auf das Vorliegen einer nichtebenen Vorzugskonformation des neungliedrigen Ringes hin. Die an C-7 unsubstituierte Verbindung 20 weist dagegen isochrone Signale für geminale Protonen der CH₂-Gruppen auf, entsprechend einer effektiven C_s-Symmetrie dieser Verbindung.

Die ¹H-chemischen Verschiebungen dienen auch zur Festlegung der Konfiguration der beiden Rotamere (in Tabelle 1 bereits vorweggenommen). Es ist wohl dokumentiert^{36,37}, daß die chemischen Verschiebungen der Protonen *cis*-ständiger N-CH₂-Gruppen in Amidien stark von der räumlichen Lage der Wasserstoffatome bezüglich der Carbonylgruppe abhängen. Insbesondere erfahren Protonen in räumlicher Nähe eine starke Entschirmung, während weiter entfernte Protonen eher abgeschirmt werden^{36,37}. Für die Hauptrotamere von 18 und 24 zeigen die Protonen an C-2 dieses Verhalten, für die Nebenrotamere diejenigen an C-4, womit den ersteren die *Z*-Konfiguration, den letzteren die *E*-Konfiguration zuzuweisen ist; die Thioamide 19 und 25 verhalten sich entsprechend.

Tabelle 1. ¹H-Chemische Verschiebungen der Protonen an C-2 und C-4 in 18, 19, 20, 24 und 21 ^a

H an	<u>18-Z</u>	<u>18-E</u>	<u>19-Z</u>	<u>19-E</u>	<u>20-Z</u>	<u>20-E</u>	<u>24-Z</u>	<u>24-E</u>	<u>25-Z</u>	<u>25-E</u>	<u>21</u>
C-2	4.29	3.95	4.95	4.23	3.44	3.63	4.21	3.90	4.70	4.04	2.75 ^b
	2.54	2.95	3.08	3.40			2.62	3.05	3.00	3.35	2.29 ^c
C-4	3.64	4.35	4.10	5.40	3.32	3.45	3.42	4.06	3.67	5.18	2.50 ^d
	2.98	2.55	3.00	3.00			3.06	2.63	3.40	2.79	2.43 ^e

^a δ -Werte in ppm (± 0.01 ppm) bei 360 MHz, interner Standard TMS ($\delta = 0$), Lösungsmittel CDCl₃, Konzentration ca. 10 mg/ml, Aufnahmetemperatur 25°C (298 K). ^b ²J = 14 Hz, ³J = 4.8 und 1.8 Hz. ^c ²J = 14 Hz, ³J = 11.2 und 1 Hz. ^d ²J = 12.5 Hz, ³J = 12.5 und 2.9 Hz. ^e ²J = 12.5 Hz, ³J = 3.2 und 2.8 Hz.

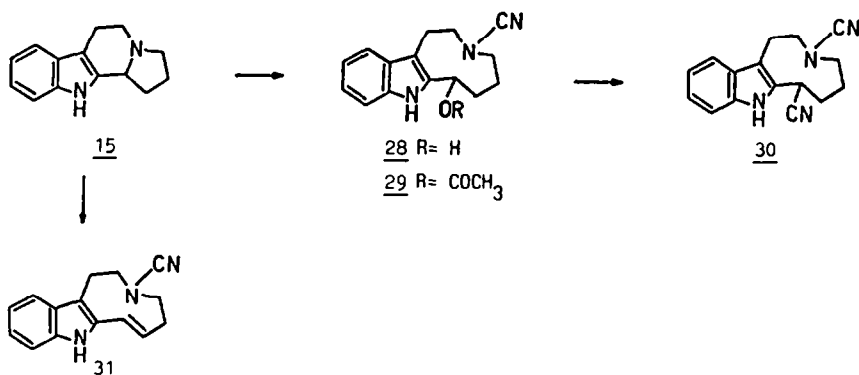
Tabelle 2. ¹³C-chemische Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-2 und C-4 in den Amiden 18, 19, 20, 24, 25 sowie dem Amin 21

C-Atom	<u>18</u>		<u>19</u>		<u>20</u>		<u>24</u>		<u>25</u>		<u>21</u>
	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	Z	E	
C-2	49.88	50.81	56.33	54.36	49.17	50.13	47.88	49.59	52.43	56.87	54.92
$\delta(Z) - \delta(E)$	-0.93		+1.97		-0.96		-1.71		-4.44		
C-4	51.06	46.98	55.01	55.13	50.31	46.17	50.93	44.18	60.97	49.17	56.06
$\delta(Z) - \delta(E)$	+4.08		-0.12		+4.14		+6.75		+11.80		

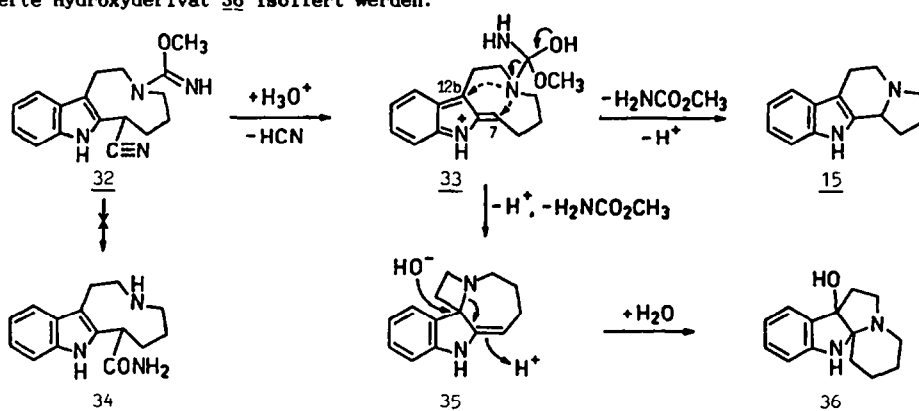
Auch die ¹³C-chemischen Verschiebungen sind in vollem Einklang mit der Zuordnung der Konfiguration. Die Daten für 18, 19, 24 und 25 sind zusammen mit Vergleichsdaten für 20 und 21 in Tabelle 2 aufgeführt. Die angegebenen Zuordnungen beruhen auf selektiven ¹H-Entkopplungsexperimenten und sind damit ebenso eindeutig wie die Zuordnungen der Protonensignale. Die Konfigurationsermittlung erfolgt über die Differenzen $\delta(Z) - \delta(E)$ für die Kohlenstoffatome C-2 und C-4 im Vergleich mit den Differenzen der N-CH₂-Signale in N,N-Dialkyl-amiden ³⁸ und -thioamiden ³⁹. So betragen beispielsweise die Differenzen $\delta(Z) - \delta(E)$ bei N,N-Dibutylformamid -5.3 ppm, bei N,N-Dibutylacetamid -3.1 ppm, bei den entsprechenden Thioamiden -8.7 bzw. +1.1 ppm.

Die Umsetzung des tertiärenamins 15 mit Bromcyan in wasserhaltigem Tetrahydrofuran führte erwartungsgemäß ⁴⁰ zum Alkohol 28, der sich mit Acetanhydrid/Pyridin zum Acetat 29 umsetzte. Durch fest-flüssig-phasentransfer-katalysierte Nitrilsubstitution wird unter den bereits erwähnten Bedingungen in 83% Ausbeute die Cyanverbindung 30 zugänglich.

Als Variante dieser Reaktionsfolge untersuchten wir Möglichkeiten der C,D-Ringöffnung von 15 mit Bromcyan unter gleichzeitiger Nitrilsubstitution. Wir fanden dabei, daß die Umsetzung desamins 15 im System Toluol/NaCN/(n-Butyl)₄NBr/NaI mit Bromcyan nicht zum gewünschten Nitril 30, sondern in 45% Ausbeute zu einer Verbindung führt, der wir aufgrund der fehlenden CN-Absorptionsbande im IR-Spektrum und des Protonenresonanzspektrums die Olefinstruktur 31 zuordnen. Wird als Lösungsmittel anstelle von Toluol Acetonitril verwendet, erfolgt die Ringöffnung unter Bildung des Nitrils 30 in 78% Ausbeute.



Die Verbindung 30 ließ sich in Anlehnung an Literaturangaben in methanolischer Lösung in Gegenwart von Kaliumcyanid ^{41,42} oder Natriumhydroxid ⁴³ zum Isoharnstoffderivat 32 (Ausbeute 71%) umsetzen. Die ebenfalls beschriebene Hydrolyse der Isoharnstoffgruppe in siedender 80%iger Essigsäure ^{41,42} zum sekundären Amin 34 gelang nicht. Nach 60 h hatte sich das Ausgangsmaterial 32 zwar vollständig umgesetzt, doch konnte in 54% Ausbeute nur das Indolizinoindol 15 und in 19% Ausbeute das umgelagerte Hydroxyderivat 36 isoliert werden.

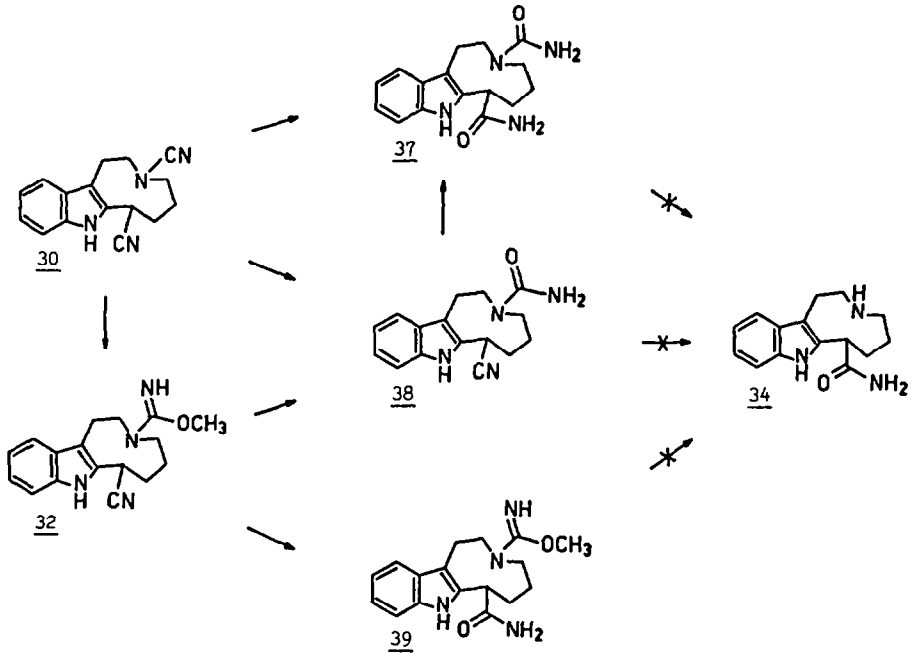


Für das Entstehen dieser Produkte schlagen wir den skizzierten Reaktionsmechanismus vor. Durch sauer katalysierte Addition von Wasser an die Isoharnstoffgruppe in 32 und Abspaltung von Cyanwasserstoff entsteht das Ion 33, das zwei elektrophile Zentren enthält. Die Addition der N₆-Aminogruppe an C(7) führt zum Indolizinoindol 15, Addition an C-12b zu der Zwischenstufe 35 mit 4-gliedrigem Ring. Letztere lagert sich in Gegenwart von Wasser zum Nebenprodukt 36 um.

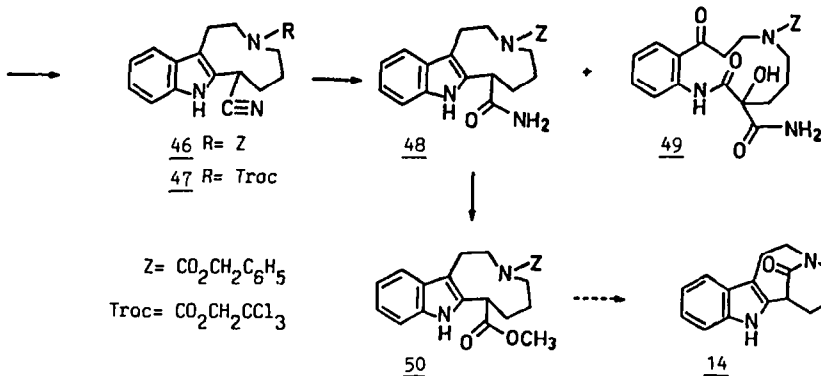
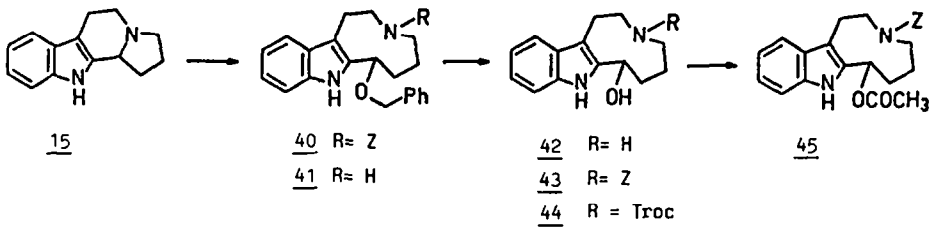
In 90-proz. Essigsäure setzte sich der Isoharnstoff 32 bei 120°C in 4 h in 80% Ausbeute zum Harnstoffderivat 38 um. Dieses ließ sich auch unter drastischen Bedingungen (145°C, mehrere Tage) nicht, wie wir es eigentlich aus der entsprechenden Umsetzung der homologen Verbindung mit 10-gliedrigem Ring ⁴⁴ erwarteten, zu der Verbindung 34 umsetzen.

Die Hydrolyse von 32 in 10-proz. Schwefelsäure führte ebenfalls zum Harnstoffderivat 38; in konzentrierter Schwefelsäure (Raumtemperatur, 48 h) erhielten wir in 48% Ausbeute das Amid 39. In alkalischer Lösung setzte sich das Cyanamid 30 in Gegenwart von äquimolaren Mengen Wasserstoffperoxid ⁴³ ebenfalls zum Harnstoffderivat 38 (Ausbeute 55%) um, mit einem Überschuß Wasserstoffperoxid wurde auch die 7-Cyanogruppe umgesetzt und in 75% Ausbeute die Verbindung 37 erhalten. Unter den Bedingungen einer reduktiven Cyanamid-Spaltung ⁴⁵ zersetzte sich die Cyanverbindung 30.

Nachdem sich auch die Cyanamidfunktion als eine für unsere Zwecke nicht geeignete N₆-Schutzgruppe gezeigt hatte, setzten wir das Indolizinoindol 15 zur C,D-Ringspaltung mit verschiedenen Chloro-



formiaten in Gegenwart von Alkoholen zu Urethan-Ether-Derivaten um. Entsprechende Untersuchungen wurden auch in einer englischen Arbeitsgruppe durchgeführt ^{29, 46, 47}. Bei der Umsetzung des Indolizinoindols 15 mit äquimolaren Mengen Benzylchloroformiat und Benzylalkohol in Dichlormethan in Gegenwart von Natriumcarbonat konnten wir in 48% Ausbeute den Benzylether 40 isolieren. Die katalytische Hydrogenolyse (Pd/Aktivkohle 40°C) verläuft über das nicht isolierte Aminetherderivat 41 zum Aminoalkohol 42, der sich mit Benzylchloroformiat zum Nb-geschützten Alkohol 43 (Ausbeute 88%) umsetzte. Mit Trichlorethylchloroformiat ⁴⁸ wurde aus 15 die Verbindung 44 in 29% Ausbeute erhalten.



Die Umsetzung des Acetoxyderivates 45 zum Nitril 46 gelang wiederum nach der von uns ausgearbeiteten Methode mit Natriumcyanid unter Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse in nahezu quantitativer Ausbeute. Das Nitril 46 ließ sich mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung zum Amid 48 (Ausbeute 76%) umsetzen. Daneben isolierten wir ein Oxidationsprodukt in etwa 6% Ausbeute, dem wir aufgrund spektroskopischer Daten die Struktur 49 zuordnen. Über eine vergleichbare oxidative Spaltung eines 2,3-Dialkylindols wird in der Literatur berichtet ⁴⁹.

Die Zielverbindung unserer Modelluntersuchungen, der Methylester 50, entstand schließlich aus dem Amid 48 durch Erwärmen mit Amberlyst [®] 15 in Methanol in 53% Ausbeute ⁵⁰. Eine Verkürzung der 7-stufigen Reaktionsfolge gelang durch Spaltung des Indolizinoindols 15 mit Benzylchloroformiat in wäßrigem Tetrahydrofuran zum Alkohol 43 (Ausbeute 64%) oder mit 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat zum Alkohol 44 (Ausbeute 29%) ^{46,47,51}. Die Umsetzung des Amins 15 mit Benzylchloroformiat in Aceton/Wasser oder Aceton/Tetrahydrofuran/Wasser in Gegenwart eines Überschusses an Natriumcyanid führte in 44% Ausbeute direkt zum Nitril 46. Mit 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat wurde unter diesen Reaktionsbedingungen in 61% Ausbeute das Nitril 47 erhalten.

Über weitere Untersuchungen zur Synthese des Lactams 14 aus den Azoninoindol-Derivaten 46 oder 48 berichten wir in der nachfolgenden Mitteilung ⁵².

EXPERIMENTELLER TEIL

IR-Spektren: Perkin-Elmer 298 Spectrophotometer. - ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 (90 MHz), Bruker WM 250 (250 MHz), Bruker Spectrospin HX-360 (360 MHz) und WM-400 (400.1 MHz), ¹³C-NMR-Spektren: Bruker Spectrospin HX-360 (90.5 MHz) und WM-400 (100.6 MHz); als Lösungsmittel diente, wenn nicht anders erwähnt, CDCl₃, als interner Standard TMS. - Massenspektren: Finnigan MAT 312, Varian SM 1 B und AEI MS 9. - Schmelzpunkte (unkorrigiert): Apparatur nach Dr. Tottoli, Fa. Büchi, Flävil/Schweiz. - Elementaranalysen: Analytisches Labor des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg und analytisches Labor des Instituts für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg. - Säulenchromatographie: "MN-Kieselgel (0.05-0.2 mm)" Macherey-Nagel, Düren und "ICN-Alumina, Akt. II-III nach Brockmann" ICN-Biomedicals, Eschwege. - flash-Chromatographie: "MN-Kieselgel 60 (0.05-0.63 mm)" Macherey-Nagel, Düren. - präparative Schichtchromatographie: "PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄+366" Schicht 2 mm und "PSC-Fertigplatten Aluminiumoxid 150 F₂₅₄ (Typ T)", Schicht 1.5 mm, Merck, Darmstadt. - Dünnschichtchromatographie (DC): "DC-Fertigfolien Polygram Alox N/UV₂₅₄" und "DC-Fertigfolien Alugram Sil G/UV₂₅₄" Macherey-Nagel, Düren.

7-Acetoxy-3-acetyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (16): Eine Lösung von 7.0 g (32.96 mmol) 15 ²⁹ in 250 ml Acetanhydrid wird 3 Tage unter Stickstoff gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ether/Petrolether 1:1 gewaschen. Man erhält 8.0 g Festsubstanz mit Schmp. 186-187°C. Die gesammelten Filtrate werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule (20 x 2.5 cm) filtriert. Man erhält so weitere 1.9 g Reaktionsprodukt. Gesamtausbeute 9.9 g (96%); R_f = 0.45 (Aluminiumoxid, Ethylacetat).

IR (KBr): ν = 1745 (Ester-CO), 1640 (Amid-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 1.00 (H_a*-5), 1.46 (H_a*-5), 1.87 (H_a-6), 2.10 (OCOCH₃), 2.26 (H_a-6), 2.36 (NCOCH₃), 2.56 (H_a-2), 2.96 (H_a-4), 3.03 (H_a-1), 3.20 (H_a-1), 3.63 (H_a-4), 4.25 (H_a-2), 6.14 (H-7), 7.14 (H-11), 7.21 (H-10), 7.36 (H-9), 7.58 (H-12), 8.15 (N_HH); b) *E*-Isomer: δ = 1.35 (H_a-5), 1.52 (H_a-5), 2.05-2.15 (H_a-6, H_a-6), 2.04 (OCOCH₃), 2.15 (NCOCH₃), 2.86 (H_a-4), 3.20 (H_a-1), 3.11 (H_a-1), 3.30 (H_a-2), 3.82 (H_a-2), 3.96 (H_a-4), 6.03 (H-7), 7.13 (H-11), 7.21 (H-10), 7.35 (H-9), 7.58 (H-12), 8.15 (N_HH); aus Integration abgeschätzt *Z*:*E* = 7:3; * H_a, H_a: *anti*- bzw. *gauche*-Wasserstoffatom.

¹³C-NMR (90.52 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 21.14 (OCOCH₃), 22.00 (C-1), 22.75 (NCOCH₃), 24.81 (C-5), 33.74 (C-6), 49.32 (C-2), 50.59 (C-4), 69.14 (C-7), 110.94 (C-9), 113.98 (C-12b), 118.52 (C-12), 119.52 (C-11), 122.45 (C-10), 127.52 (C-12a), 131.29 (C-7a), 136.05 (C-8a), 169.86 (O-CO), 171.40 (N-CO); b) *E*-Isomer: δ = 21.14 (OCOCH₃), 22.07 (NCOCH₃), 23.81 (C-5), 24.73 (C-1), 31.35 (C-6), 46.86 (C-4), 50.93 (C-2), 69.34 (C-7), 111.22 (C-9), 111.48 (C-12b), 118.09 (C-12), 119.65 (C-11), 122.54 (C-10), 127.41 (C-12a), 133.10 (C-7a), 135.74 (C-8a), 170.20 (O-CO), 172.02 (N-CO). C₁₈H₂₂N₂O₃ (314.4) Ber. C 68.76 H 7.05 N 8.91

Gef. 68.36 7.11 8.87

3-Acetyl-7-cyan-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (17): Eine Mischung von 1.0 g (3.2 mmol) 16, 103 mg (0.32 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 20 mg Natriumiodid und 250 ml Toluol wird unter Rühren und Stickstoff zum Sieden erhitzt. Man gibt 10 g fein gepulvertes Natriumcyanid zu und kocht 8 h unter Rückfluß. Man filtriert die heiße Lösung, wäscht den Rückstand mit Chloroform und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Chloroform an einer Säule von basischem Aluminiumoxid (35 x 3 cm) chromatographiert. Man erhält 750 mg (83%) Feststoff mit Schmp. 200-201°C; R_f = 0.27 (Aluminiumoxid, Chloroform).

IR (KBr): ν = 3200 (NH), 2250 (CN), 1640 (CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 1.09 (H_a*-5), 1.44 (H_a*-5), 2.28 (NCOCH₃), 2.19 (H_a-6),

2.25 (H_a-6), 2.54 (H_a-2), 3.00 (H_a-4), 3.10 (H_a-1), 3.14 (H_a-1), 3.66 (H_a-4), 4.27 (H-7, H_a-2), 7.15 (H-11), 7.24 (H-10), 7.38 (H-9), 7.55 (H-12), 8.63 (N_aH); b) *β*-Isomer: δ = 1.09 (H_a-5), 1.50 (H_a-5), 2.10 (H_a-6), 2.21 (NCOCH₃), 2.37 (H- ϵ), 2.60 (H_a-4), 2.90 (H_a-2), 3.10 (H_a-1), 3.21 (H_a-1), 3.96 (H_a-2), 4.18 (H-7), 4.34 (H_a-4), 7.16 (H-11), 7.25 (H-10), 7.39 (H-9), 7.52 (H-12), 8.69 (N_aH); aus Integration abgeschätzt *Z:E* = 6:4; * H_a, H_a: *anti* bzw. *gauche*-Wasserstoffatom.
¹³C-NMR (90.52 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 23.01 (C-5), 23.05 (CH₃), 22.06 (C-1), 28.15 (C-7), 33.06 (C-6), 49.82 (C-2), 50.73 (C-4), 111.24 (C-9), 115.39 (C-12b), 118.38 (C-12^a), 119.91 (CN^o, C-11^a), 122.88 (C-10), 126.11 (C-12b^b), 127.56 (C-7a^b), 136.35 (C-8a), 171.06 (NC=O); b) *β*-Isomer: δ = 22.15 (CH₃), 23.21 (C-5), 24.73 (C-1), 28.49 (C-7), 31.99 (C-6), 46.92 (C-4), 50.59 (C-2), 111.41 (C-9), 112.54 (C-12b), 117.97 (C-12^c), 120.05 (CN^o, C-5^c), 122.92 (C-10), 127.40 (C-12a^d), 127.46 (C-7a^d), 136.11 (C-8a), 172.60 (NC=O); *^d Zuordnung evtl. austauschen, * nicht sicher ob *E* oder *Z*.
 C₁₇H₉N₃O (281.3) Ber. C 72.57 H 6.81 N 14.98,
 Gef. 72.45 7.05 14.78

3-Acetyl-7-methoxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (18): Eine Lösung von 3.0 g (10.67 mmol) **17** in 350 ml absolutem Methanol wird bei 0°C mit Chlorwasserstoff gesättigt und anschließend während 12 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird im Vakuum auf etwa 50 ml eingengt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung schwach alkalisch eingestellt. Man extrahiert zweimal mit 100 ml Chloroform, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule (20 x 2.5 cm) filtriert und anschließend aus Methanol/Wasser unkristallisiert. Man erhält 2.0 g (60%) farblose Kristalle mit Schmp. 205-206°C; R_r = 0.6 (Aluminiumoxid, Ethylacetat).
 IR (KBr): ν = 3170 (NH), 1745 (Ester-CO), 1620 (Amid-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 1.03 (H_a^{*}-5), 1.39 (H_a^{*}-5), 1.98 (H_a-6), 2.14 (H_a-6), 2.26 (NCOCH₃), 2.54 (H_a-2), 2.98 (H_a-4), 3.00 (H_a-1), 3.17 (H_a-1), 3.64 (H_a-4), 3.73 (COOCH₃), 4.10 (H-7), 4.29 (H_a-2), 7.11 (H-11), 7.16 (H-10), 7.33 (H-9), 7.54 (H-12), 8.74 (N_aH); b) *β*-Isomer: δ = 1.02 (H_a-5), 1.40 (H_a-5), 1.98 (H_a-6), 2.14 (H_a-6), 2.24 (NCOCH₃), 2.55 (H_a-4), 2.95 (H_a-2), 3.05 (H_a-1), 3.16 (H_a-1), 4.35 (H_a-4), 3.71 (COOCH₃), 3.96 (H_a-2), 4.01 (H-7), 7.12 (H-11), 7.17 (H-10), 7.35 (H-9), 7.50 (H-12), 8.76 (N_aH); aus Integration abgeschätzt *Z:E* = 7:3; * H_a, H_a: Wasserstoff in *anti*- bzw. *syn*-Position.
¹³C-NMR (90.52 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 21.94 (C-1), 22.90 (NCOCH₃), 23.66 (C-5), 32.62 (C-6), 41.72 (C-7), 49.88 (C-2), 51.06 (C-4), 52.33 (COOCH₃), 110.94 (C-9), 114.68 (C-12b), 118.04 (C-12), 119.36 (C-11), 121.99 (C-10), 127.70 (C-1), 129.99 (C-7a), 135.93 (C-8a), 170.70 (COOCH₃), 174.89 (NCO); b) *β*-Isomer: δ = 22.15 (NCOCH₃), 23.75 (C-5), 24.68 (C-1), 31.62 (C-6), 41.94 (C-7), 46.98 (C-4), 50.81 (C-2), 52.26 (COOCH₃), 111.10 (C-9), 111.99 (C-12b), 117.64 (C-12), 119.48 (C-11), 122.09 (C-10), 127.44 (C-12a), 131.31 (C-7a), 135.78 (C-8a), 172.21 (COOCH₃), 174.91 (NCO).

C₁₈H₂₂N₂O₃ (314.4) Ber. C 68.78 H 7.05 N 8.91
 Gef. 68.71 7.22 8.73

3-Thioacetyl-7-methoxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (19): Eine Mischung aus 1.3 g (4.14 mmol) **18** und 1.5 g (6.75 mmol) Phosphorpentasulfid wird in 200 ml absolutem Toluol unter Stickstoff 45 min rückfließend gekocht. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert und anschließend im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Chloroform an einer Aluminiumoxidsäule (20 x 2.5 cm) chromatographiert. Man erhält 1.1 g (80%) farblose Kristalle mit Schmp. 89-90°C (Benzol/Petrolether); R_r = 0.66 (SiO₂, Chloroform).
 IR (KBr): ν = 1740 (Ester-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 1.18 (H_a^{*}-5), 1.49 (H_a^{*}-5), 2.00 (H_a-6), 2.13 (H_a-6), 2.82 (CSCH₃), 2.98 (H_a-1), 2.95-3.10 (H_a-4), 3.08 (H_a-2), 3.74 (H_a-1), 3.75 (COOCH₃), 3.85 (H-7), 4.10 (H_a-4), 4.95 (H_a-2), 7.13 (H-11), 7.17 (H-10), ν .34 (H-9), 7.54 (H-12), 8.69 (Indol-NH); b) *β*-Isomer: δ = 1.18 (H_a-5), 1.60 (H_a-5), 2.00 (H_a-6), 2.39 (H_a-6), 2.85 (SCH₃), 2.95-3.10 (H_a-4), 3.00 (H_a-1), 3.24 (H_a-1), 3.40 (H_a-2), 3.73 COOCH₃), 3.93 (H-7), 4.23 (H_a-2), 5.40 (H-4), 7.13 (H-11), 7.18 (H-10), 7.36 (H-9), 7.49 (H-12) 8.77 (N_aH); aus Integration abgeschätzt *Z:E* = 67:33; H_a, H_a^{*}: Wasserstoff in *anti*- bzw. *gauche*-Position.
¹³C-NMR (90.52 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 20.42 (C-1), 23.40 (C-5), 32.58 (C-6), 34.31 (NCSCCH₃), 41.31 (C-7), 52.43 (COOCH₃), 55.01 (C-4), 56.33 (C-2), 111.02 (C-9), 114.37 (C-12b), 118.05 (C-12), 119.53 (C-11), 122.16 (C-10), 127.68 (C-12a), 129.89 (C-7a), 135.98 (C-8a), 174.64 (C=O), 199.98 (NC=S); b) *β*-Isomer: δ = 23.93 (C-5), 23.96 (C-1), 31.70 (C-6), 33.10 (CSCH₃), 41.62 (C-7), 52.43 (COOCH₃), 55.13 (C-4), 54.36 (C-2), 111.19 (C-9), 111.38 (C-12a), 117.56 (C-12), 119.66 (C-11), 122.22 (C-10), 127.28 (C-12a), 131.30 (C-7a), 135.75 (C-8a), 174.88 (C=O), 202.78 (C=S).
 C₁₈H₂₂N₂O₂S (330.6) Ber. C 65.40 H 6.71 N 8.48
 Gef. 65.46 6.81 8.53

3-Acetyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (20): Durchführung siehe Lit. ³⁵; Schmp. 186-187°C, (Lit. ³⁵: 189-190°C).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 1.24 (H-6), 1.86 (H-5), 2.24 (COCH₃), 2.87 (H-7), 3.08 (H-1), 3.32 (H-4), 3.44 (H-2), 7.08-7.15 (H-10,11), 7.29 (H-9), 7.53 (H-12), 7.79 (N_aH); b) *β*-Isomer: δ = 1.39 (H-6), 1.86 (H-5), 2.09 (COCH₃), 2.84 (H-7), 3.04 (H-1), 3.45 (H-4), 3.53 (H-2), 7.08-7.15 (H-10,11), 7.31 (H-9), 7.48 (H-12), 7.86 (N_aH); aus Integration abgeschätzt *Z:E* = 66:34.
¹³C-NMR (90.52 MHz, CDCl₃): a) *Z*-Isomer: δ = 21.42 (C-1), 22.55 (CH₃), 23.36 (C-5), 24.72 (C-7), 26.84 (C-6), 49.17 (C-2), 50.31 (C-4), 111.43 (C-12b), 110.28 (C-9), 117.06, 117.87 (C-11,12), 119.92 (C-10), 128.02 (C-12a), 134.78, 135.49 (C-7a,8a), 169.56 (C=O); b) *β*-Isomer: δ = 21.75 (CH₃), 23.91 (C-1), 24.48 (C-5), 25.11 (C-7), 25.84 (C-6), 46.17 (C-4), 50.13 (C-2), 109.04 (C-12b), 110.37 (C-9), 116.92, 118.03 (C-11,12), 119.97 (C-10), 128.02 (C-12a), 135.38, 136.00 (C-7a,8a), 170.60 (CO).

3-Ethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (21): Zu einer Lösung von 200 mg (0.61 mmol) **19** in 50 ml absolutem Ethanol gibt man ca. 1 g Raney-Nickel und

rührt 12 h bei Raumtemperatur. Man filtriert, wäscht den Niederschlag mit Ethanol, und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird mit Chloroform über eine Aluminiumoxid-Säule (15 x 2.5 cm) filtriert. Man erhält 130 mg (71%) farblosen Schaum. Nach Umkristallisieren aus Petroether (140°C) erhält man farblose Kristalle mit Schmp. 164°C.

IR (KBr): $\nu = 1740$ (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (H_α -5), 1.14 (CH_2CH_3), 1.21 (H_α -5), 1.91 (H_α -6), 2.04 (H_α -6), 2.29 (H_α -2), 2.43 (H_α -4), 2.50 (H_α -4), 2.64 (H_α -1), 2.65, 2.69 (CH_2CH_3), 2.75 (H_α -2), 2.94 (H_α -1), 3.73 (OCH_3), 5.42 (H-7), 7.07 (H-11), 7.13 (H-10), 7.31 (H-9), 7.50 (H-12), 8.65 (N_αH); * $\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta$: Wasserstoffatom in *anti*- bzw. *gauche*-Position.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.52 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.12$ (q^{p} , CH_3), 23.62 (t, C-5), 25.98 (t, C-1), 34.40 (t, C-6), 42.81 (d, C-7), 51.98 (q, C-14), 52.36 (t, NCH_2CH_3), 54.92 (t, C-2), 56.06 (t, C-4), 110.66 (d, C-9), 115.13 (s, C-12b), 117.85 (d, C-12), 118.86 (d, C-11), 121.34 (d, C-10), 128.12 (s, C-12a), 131.12 (s, C-7a), 135.64 (s, C-8a), 176.05 (s, C=O); * Multiplizität aus *off-resonance*-Spektrum.

7-Acetoxy-3-formyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (22): Eine Lösung von 1.5 g (7.1 μmol) **15**²⁹ in 70 ml Ameisensäure-Essigsäureanhydrid³³ wird unter Stickstoff 20 h gerührt. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 150 ml Chloroform auf, wäscht mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule (30 x 3 cm) filtriert. Man erhält 1.8 g (85%) amorphe Festsubstanz mit Schmp. 180–181°C; $R_f = 0.51$ (Kieselgel, Ethylacetat).

IR (KBr): $\nu = 1740$ (Ester-CO), 1665 (Amid-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.63$ –4.40 (m, 10H, aliph.-H), 2.03, 2.07 (2s, 3H, OCOCH_3), 5.95–6.47 (m, 1H, H-7), 7.13–7.77 (m, 4H, Indol-H), 8.17, 8.40 (2s, 1H, *E*- und *Z*-NCHO), 8.53, 8.73 (2bs, 1H, N_αH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (300.3) Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33

Gef. 67.86 6.85 9.06

7-Cyan-3-formyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (23): Eine Aufschlammung von 2.0 g (6.66 μmol) **22**, 215 mg (0.67 μmol) Tetrabutylammoniumbromid und 40 mg Natriumiodid in 500 ml absolutem Toluol wird unter Rühren zum Sieden erhitzt. Unter Stickstoff gibt man 20 g fein gepulvertes Natriumcyanid zu und kocht 8 h unter Rückfluß. Die Lösung wird heiß filtriert, der Rückstand mit Chloroform gewaschen und die Filtrate im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Chloroform an einer Säule von basischem Aluminiumoxid (40 x 3 cm) chromatographiert und anschließend aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Man erhält 1.2 g (67%) farblose Kristalle mit Schmp. 220–221°C; $R_f = 0.32$ (Aluminiumoxid, Chloroform).

IR (KBr): $\nu = 2250$ (CN), 1670 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ –4.33 (m, 11H, aliph.-H), 6.93–7.57 (m, 4H, Indol-H), 8.00, 8.17 (2s, 1H, *E*- und *Z*-NCHO), 8.63 (bs, 1H, N_αH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (267.3) Ber. C 71.88 H 6.41 N 15.72

Gef. 71.59 6.48 15.38

3-Formyl-7-methoxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (24): Eine Lösung von 1.0 g (3.74 μmol) **23** in 100 ml Methanol wird, wie für **18** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Der Rückstand wird mit Ethylacetat an einer Säule von basischem Aluminiumoxid (15 x 1.5 cm) chromatographiert. Man erhält 0.9 g (80%) farblosen Schaum; $R_f = 0.61$ (Aluminiumoxid, Ethylacetat).

IR (KBr): $\nu = 1745$ (Ester-CO), 1665 (Amid-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): a) *Z*-Isomer: $\delta = 0.96$ (H_α -5), 1.40 (H_α -5), 1.93 (H_α -6), 2.14 (H_α -6), 2.62 (H_α -2), 3.04 (H_α -1), 3.06 (H_α -4), 3.18 (H_α -1), 3.42 (H_α -4), 3.74 (COOCH_3), 4.21 (H_α -2), 4.09 (H-7), 7.12 (H-11), 7.18 (H-10), 7.34 (H-9), 7.54 (H-12), 8.24 (NCHO), 8.69 (N_αH);

b) *E*-Isomer: $\delta = 1.14$ (H_α -5), 1.47 (H_α -5), 2.10 ($\text{H}_\alpha, \text{H}_\alpha$ -6), 2.63 (H_α -4), 2.86 (H_α -1), 3.05 (H_α -2), 3.28 (H_α -1), 3.71 (CH_3), 3.90 (H_α -2), 4.06 (H_α -4, H-7), 7.17 (H-10,11), 7.35 (H-9), 7.51 (H-12), 8.31 (NCHO), 8.74 (N_αH); aus Integration abgeschätzt *Z*:*E* = 8:2; * $\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta$: Wasserstoff in *anti*- bzw. *gauche*-Position.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.52 MHz, CDCl_3): a) *Z*-Isomer: $\delta = 21.57$ (C-1), 23.19 (C-5), 32.12 (C-6), 41.71 (C-7), 47.88 (C-2), 50.93 (C-4), 52.31 (CH_3), 111.00 (C-9), 114.23 (C-12b), 117.96 (C-12), 119.48 (C-11), 122.12 (C-10), 127.51 (C-12a), 130.73 (C-7a), 135.98 (C-8a), 163.31 (NCHO), 174.84 (C=O); b) *E*-Isomer: $\delta = 23.46$ (C-5), 26.44 (C-1), 31.51 (C-6), 42.11 (C-7), 44.18 (C-4), 49.59 (C-2), 52.31 (CH_3), 111.13 (C-9), 111.63 (C-12b), 117.66 (C-12), 119.58 (C-11), 122.18 (C-10), 127.35 (C-12a), 131.16 (C-7a), 135.81 (C-8a), 164.97 (NCHO), 174.74 (C=O).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (300.3) Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33

Gef. 68.31 6.63 9.06

3-Thioformyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (25): Ein Gemisch aus 1.0 g (3.33 μmol) **24** und 1.5 g (6.75 μmol) Phosphorpentasulfid wird in 150 ml absolutem Toluol unter Stickstoff 45 min zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert und anschließend i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Chloroform an Aluminiumoxid (20x2.5 cm) chromatographiert. Man erhält 780 mg (74%) farblosen Schaum; $R_f = 0.61$ (Al_2O_3 , Chloroform).

IR (Film): $\nu = 1745$ (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): a) *Z*-Isomer: $\delta = 1.07$ (H_α *-5), 1.44 (H_α *-5), 1.95 (H_α -6), 2.16 (H_α -6), 2.97 (H_α -1), 3.00 (H_α -2), 3.40 (H_α -4), 3.67 (H_α -4), 3.70 (H_α -1), 3.74 (COOCH_3), 3.90 (H-7), 4.70 (H-7), 7.13 (H-11), 7.19 (H-10), 7.34 (H-9), 7.54 (H-12), 8.66 (N_αH), 9.43 (NCHS);

b) *E*-Isomer: $\delta = 1.21$ (H_α -5), 1.58 (H_α -5), 2.02 (H_α -6), 2.31 (H_α -6), 2.79 (H_α -4), 2.97 (H_α -1), 3.35 (H_α -1, H_α -2), 3.72 (COOCH_3), 4.00 (H-7), 4.04 (H_α -2), 5.18 (H_α -4), 7.17 (H-10, H-11), 7.50 (H-12), 8.76 (N_αH), 9.56 (NCHS); aus Integration abgeschätzt *Z*:*E* = 7:3; * $\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta$: Wasserstoff in *anti*- bzw. *gauche*-Position.

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.52 MHz, CDCl_3): a) *Z*-Isomer: $\delta = 19.64$ (C-1), 23.16 (C-5), 31.81 (C-6), 41.38 (C-7), 52.39 (CH_3), 52.43 (C-2), 60.97 (C-4), 111.08 (C-9), 114.06 (C-12b), 117.96 (C-12), 119.61 (C-11), 122.23 (C-10), 127.61 (C-12a), 130.26 (C-7a), 136.06 (C-8a), 174.68 (C=O), 189.06 (C=S).

b) *E*-Isomer: $\delta = 23.21$ (C-5), 25.73 (C-1), 31.74 (C-6), 41.66 (C-7), 49.17 (C-4), 52.43 (CH_3),

56.87 (C-2), 111.17 (C-9), 111.49 (C-12b), 117.57 (C-12), 119.71 (C-11), 122.31 (C-10), 127.24 (C-12a), 131.02 (C-7a), 135.83 (C-8a), 174.84 (C=O), 191.16 (C=S).

C₁₇H₂₀N₂O₂S (316.4) Ber. C 64.53 H 6.37 N 8.85
Gef. 64.31 6.15 8.60

7-Hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-3-carbonitril (28): Eine Lösung von 5.1 g (24 mmol) **15** in 350 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 70 g Natriumcarbonat in 350 ml Wasser versetzt. Unter Stickstoff und kräftigem Rühren gibt man 6.0 g (56.6 mmol) Bromcyan zu. Man beobachtet einen Farbumschlag nach hellrot, der langsam wieder verbleicht. Man erwärmt 15 min auf 70°C, läßt abkühlen und trennt die organische Phase ab. Man dampft ein und filtriert den Rückstand mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule (30 x 3.5 cm). Man erhält nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser 4.9 g (80%) farblose Kristalle mit Schmp. 220–221°C; R_r = 0.57 (Kieselgel, Ethylacetat).

IR (KBr): ν = 3350 (Indol-NH), 3280 (OH), 2225 (CN) cm⁻¹.

7-Acetoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-3-carbonitril (29): Zu einer Lösung von 2.8 g (10.9 mmol) **28** in 80 ml Acetanhydrid gibt man 80 ml absolutes Pyridin und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Man gießt in 600 ml Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus Methanol um. Man erhält 2.55 g (78%) farblose Kristalle mit Schmp. 190–191°C (Zersetzung); R_r = 0.63 (Kieselgel, Ethylacetat/Chloroform 1:2).

IR (KBr): ν = 3330 (Indol-NH), 2210 (CN), 1735 (Ester-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 1.13–3.83 (m, 10 H, aliph. H), 2.10 (s, OCOCH₃), 6.33 (mc, 1 H, Indol-CH(OOCOCH₃)), 7.00–7.60 (m, 4 H, arom. H) 8.30 (bs, Indol-NH).

C₁₇H₁₉N₃O₂ (297.3) Ber. C 68.66 H 6.44 N 14.13
Gef. 68.64 6.56 14.06

3-Cyan-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonitril (30):

Variante A: Zu einer siedenden Lösung von 2.0 g (6.73 mmol) **29** und 200 mg (0.62 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid in 500 ml absolutem Toluol gibt man unter Stickstoff und Rühren 20 g (0.41 mol) fein gepulvertes Natriumcyanid und 10 mg Natriumiodid. Nach 3 h wird die Lösung heiß filtriert und der Rückstand mit Chloroform gewaschen. Die organischen Filtrate werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält nach Umkristallisieren aus Isopropanol 1.4 g (83%) farblose Kristalle mit Schmp. 235°C; R_r = 0.67 (Aluminiumoxid, Ethylacetat).

IR (KBr): ν = 3340 (Indol-NH), 2205 (CN) cm⁻¹.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (5-H_a), 1.46 (5-H_g), 2.26 (6-H_g), 2.33 (6-H_a), 2.66 (2-H_a), 2.94 (1-H_a), 3.12 (1-H_g), 3.14 (4-H_g), 3.25 (4-H_a), 3.78 (2-H_g), 4.63 (7-H), 7.17 (11-H), 7.26 (10-H), 7.40 (9-H), 7.51 (12-H), 8.41 (8-H).

¹³C-NMR (90.5 MHz, CDCl₃) δ = 22.91 (C-5), 23.25 (C-1), 28.39 (C-7), 32.87 (C-6), 52.44 (C-2), 53.98 (C-4), 127.20, 126.52 (C-7a, C-12a), 111.28 (C-9), 113.19 (C-12b), 118.10 (C-12), 118.27 (C-13), 119.92 (C-14), 120.23 (C-11), 123.25 (C-10), 136.01 (C-8a).

C₁₅H₁₆N₄ (250.3) Ber. C 72.70 H 6.10 N 21.19
Gef. 73.07 5.85 21.12

Variante B: Zu einer Aufschlammung von 2.2 g (10.34 mmol) **15**, 350 mg (1.1 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid, 20 g (0.41 mol) fein gepulvertes Natriumcyanid und 50 mg Natriumiodid in 500 ml absolutem Acetonitril gibt man unter kräftigem Rühren und Stickstoff 1.1 g (10.38 mmol) Bromcyan. Die Reaktionsmischung färbt sich sofort rosa, verbleicht aber im Laufe der Reaktion nach gelb. Nach 30 min und 90 min gibt man jeweils 300 mg (2.35 mmol) Bromcyan zu. Nach 2 h wird die Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Chloroform aufgenommen, mit 2 N Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand mit Ethylacetat an einer Aluminiumoxid-Säule (20 x 3 cm). Man erhält 2.0 g (78%) farblose Kristalle mit Schmp. 234–235°C (Zersetzung).

1,2,3,4,5,8-Hexahydroazonino[5,4-b]indol-3-carbonitril (31): Zu einer 90°C warmen Lösung von 100 mg (0.47 mmol) **15** in 25 ml absol. Toluol gibt man unter Stickstoff 200 mg (1.89 mmol) Bromcyan. Man rührt 45 min bei 90°C und dampft im Vakuum ein. Durch präparative Schichtchromatographie an Aluminiumoxid mit Chloroform erhält man 50 mg (45%) farbloses Öl; R_r = 0.34 (Aluminiumoxid, Chloroform).

IR (Film): ν = 2210 (CN), 1650 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (bs, 1H, NH), 7.53–7.07 (m, 4H, Ar-H), 6.70 (d, 1H, H-7), 6.08 (mc, 1H, H-6), 3.32 (m, 2H, H-2), 3.25 (m, 2H, H-4), 3.05 (m, 2H, H-1), 2.27 (m, 2H, H-5).

C₁₅H₁₅N₃ (237.3) Ber. C 75.92 H 6.37 N 17.71
Gef. 75.68 6.12 17.47

3-Methoxyiminocarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonitril (32):

Variante A: Eine Mischung von 340 mg (1.3 mmol) **30**, 70 ml absolutem Methanol und 85 mg (1.3 mmol) Kaliumcyanid wird 40 h unter Rückfluß und Rühren gekocht. Man läßt abkühlen, versetzt mit 70 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat über eine Aluminiumoxid-Säule (14 x 2 cm) filtriert. Nach Umkristallisieren aus Ethanol werden 190 mg (50%) farblose Kristalle mit Schmp. 220–221°C erhalten.

IR (KBr): ν = 3360 (NH), 3150 (=NH), 2220 (CN), 1620 (NH=NC) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (q, J = 13 Hz, 1 H), 1.28 (dd, J = 13 Hz, 1 H), 2.11 (t/d, J = 13 Hz/6 Hz, 1 H), 2.30 (t/d, J = 12 Hz/6 Hz, 1 H), 2.68 (mc, 2 H), 3.00 (mc, 2 H), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (mc, 2 H), 4.35 (dd, J = 12 Hz/6 Hz, 1 H), 7.11–7.55 (4 arom. H), 8.25 (Indol-NH).

C₁₇H₂₀N₄O (296.4) Ber. C 68.89 H 6.80 N 18.90
Gef. 68.41 7.01 18.95

Variante B: Eine Lösung von 1.75 g (6.6 mmol) **30** in 100 ml 10-prozentiger methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung wird 25 min unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, versetzt mit 100 ml Wasser

und extrahiert mit Chloroform. Man verfährt weiter wie unter Variante A beschrieben und erhält nach Umkristallisieren aus Isopropanol 1.4 g (71%) farblose Kristalle mit Schmp. 220–221°C; $R_f = 0.31$ (Aluminiumoxid, Ethylacetat).

12b-Hydroxy-2,3,4,5,7,8-hexahydroindolizino[6,7-b]indol (36): Eine Lösung von 1.5 g (5.30 mmol) **32** in 100 ml 80-proz. Essigsäure wird 60 h unter Rückfluß gekocht. Man dampft im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf. Man wäscht die organische Lösung mit 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat an einer Aluminiumoxid-Säule (35 x 2 cm) chromatographiert. Neben 720 mg (64%) **15** erhält man 230 mg (19%) **36** als farbloses Öl; $R_f = 0.49$ (Aluminiumoxid, Ethylacetat).

IR (Film): $\nu = 1620$ (arom. NH) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (6- H_a), 1.59 (6- H_x), 1.65 (5- H_x), 1.70 (5- H_a), 1.80 (7- H_a), 1.90 (6- H_x), 2.15 (1- H_a , 1- H_x), 2.65 (4- H_a , 2-H), 2.84 (4- H_x , 2-H), 4.04 (bs, 1H, OH), 6.57 (9-H), 6.75 (11-H), 7.07 (10-H), 7.38 (12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.26$ (C-6), 24.30 (C-5), 26.69 (C-7), 41.82 (C-1), 46.43 (C-4), 49.44 (C-2), 88.13 (C-12b), 89.73 (C-7a), 109.69 (C-9), 118.91 (C-11), 123.28 (C-12), 129.02 (C-10), 132.84 (C-12a), 148.52 (C-8a).

MS (70 eV): $m/e = 230$ (M^+ , 100%).

3-Aminocarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäureamid (37): Zu einer Suspension von 1.95 g (7.38 mmol) **30** in 50 ml Ethanol werden unter Eiskühlung 7.0 ml (56 mmol) 30%iges Wasserstoffperoxid gegeben. Man gibt 4.0 ml (8 mmol) 2 N Natronlauge zu und rührt 30 min. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein und erhält 1.69 g (75%) hellgelben Schaum. Zur Aufnahme der Spektren wurde eine Probe durch flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 2:1) gereinigt; $R_f = 0.12$ (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 5:1).

IR (KBr): $\nu = 3360$ sh, 3200 (NH), 1650, 1585 (Amid-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.71$ (mc, 1H), 1.11 (mc, 1H), 1.86 (mc, 1H), 2.05 (mc, 1H), 2.35–4.0 (mehrere m, 7H), 5.38 (bs, 2H, CONH_2), 6.59 (bs, 1H, CONH_2), 6.97–7.52 (m, 5H, arom.-H, CONH_2), 9.57 (bs, 1H, NH).

3-Aminocarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonitril (38):

Variante A: Eine Lösung von 370 mg (1.2 mmol) **32** in 35 ml 90-proz. Essigsäure wird 4 h auf 120°C (Badtemperatur) erwärmt. Man dampft mehrfach unter Zugabe von Toluol ein. Es bleiben 350 mg weißer Feststoff zurück. Davon werden 120 mg durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel (3 Platten 20 x 20 cm, Ethylacetat/Ethanol 10:1) gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Ethanol werden 93 mg (80%) farblose Kristalle mit Schmp. 231–232°C erhalten; $R_f = 0.45$ (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 10:1).

IR (KBr): $\nu = 3500$ (NH), 3340, 3190 (NH₂), 2250 (CN), 1650, 1590 (Harnstoff) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.82$ (q, J = 13 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 16 Hz, 1H), 2.14 (t/d, J = 14 Hz/5 Hz, 1H), 2.30 (t/d, J = 13 Hz/5 Hz, 1H), 2.70 (mc, 2H), 3.00 (mc, 2H), 3.89 (mc, 2H), 4.29 (dd, J = 13 Hz/6 Hz, 1H), 7.0–7.5 (m, 4H, Ind.-H); in CDCl_3 : 8.56 (s, 1H, Indol-NH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (282.4) Ber. C 68.06 H 6.43

Gef. 67.55 6.32

Variante B: Eine Suspension von 60 mg (0.23 mmol) **32** in 10 ml 10-proz. Schwefelsäure wird 24 h auf 120°C erwärmt. Man macht mit 2 N Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Man verfährt weiter wie bei Variante A und erhält 21 mg farbloses Öl.

Variante C: Eine Suspension von 530 mg (2.0 mmol) **30** in 27 ml Ethanol wird mit 1.0 ml 2 N Natronlauge und 0.25 ml (2 mmol) 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Innerhalb weniger Minuten verfärbt sich die Lösung über gelb nach leuchtend rot. Man rührt 30 min, versetzt mit 30 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Man dampft im Vakuum ein und filtriert den Rückstand mit Ethylacetat/Ethanol 10:1 über eine Aluminiumoxid-Säule (15 x 2.5 cm). Nach Umkristallisieren aus Ethanol werden 312 mg (55%) farblose Kristalle mit Schmp. 232–233°C erhalten.

3-Methoxyiminocarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäureamid (39): Eine Lösung von 210 mg (0.7 mmol) **32** in 5 ml konzentrierter Schwefelsäure wird 1 h unter Eiskühlung und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung auf Eis und extrahiert mit Chloroform. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Isopropanol/Ethylacetat 1:2) gereinigt. Man erhält 80 mg (48%) farblosen Feststoff.

IR (KBr): $\nu = 3400$, 3200 (NH), 1675, 1610 (Amid-CO, C=NH) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$, 1.32 (2 mc, 2H, H-5), 1.94–2.18 (2 t/d, 2H, H-6), 2.58–3.13 (m, 4H), 3.3–4.0 (m, 4H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.91, 6.98 (2 bs, 2H, CONH_2), 7.09, 7.14 (2 t/d, 2H, H-10), 7.25, 7.49 (2 dd, 2H, H-9, H-12), 9.37 (bs, 1H, N₃H).

MS (EI, 70 eV): m/e (%) = 328 ($\text{M}^+ + 14$, 4), 314 (M^+ , 100), 297 ($\text{M} - \text{NH}_2$, 4), 288 ($\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}$, 4), 270 ($\text{M} - \text{CONH}_2$, 8), 265 (10), 254 (12), 239 (26), 223 (27), 211 (37), 196 (43), 168 (72), 156 (30), 154 (34), 144 (18), 129 (28), 115 (38), 102 (81), 87 (98), 58 (66), 44 (97).

3-Benzoyloxy-carbonyl-7-benzoyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (40): Zu einer Lösung von 3.0 ml (29 mmol) Benzylalkohol und 4.1 ml (28.7 mmol) Benzylchloroformiat in 100 ml absolutem Dichlormethan werden 10 g (94 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat und bei -30°C 6.0 g (28.3 mmol) **15** in kleinen Portionen gegeben. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, versetzt mit 150 ml Dichlormethan und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (500 g) mit Dichlormethan und anschließend Dichlormethan/Ethylacetat 15:1 chromatographiert. Man erhält 6.7 g leicht gelbliches Öl; $R_f = 0.75$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1). Beim Digerieren mit 150 ml Isopropanol fallen 6.3 g (48%) Feststoff aus; Schmp. 136–138°C (Methylacetat).

IR (KBr): $\nu = 3300$ (NH), 1690 (CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.79, 1.84 (mc, 2H, H-5), 2.01-2.33 (m, 1H), 2.45-2.69 (m, 2H), 2.86-3.22 (m, 2H), 3.84-4.16 (m, 2H), 4.14-4.48 (2 AB-Signale *, J_{AB} = 12 Hz, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.75 (2 dd*, J = 11 Hz/6 Hz, 1H, H-7), 4.87-5.11 (m, 2H, COOCH₂C₆H₅), 7.08-7.43 (m, 14H, Ph-H, Indol-H), 8.40, 8.45 (2s, 1H, NH); * Signale teilweise überlagert.
C₂₉H₃₀N₂O₃ (454.6) Ber. C 76.63 H 6.65 N 6.16
Gef. 76.26 6.68 6.00

7-Hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (42): Eine Lösung von 3.0 g (6.6 mmol) **40** in 300 ml absolutem Isopropanol wird nach Zusatz von 2.0 g Pd/Aktivkohle (10 Proz.) bei 40°C in der Schüttelbirne hydriert bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (Dauer 2 - 3 h). Man filtriert den Katalysator ab, wäscht ihn mit warmem Isopropanol und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 1.3 g (68%)
42 x i-C₃H₇OH mit Schmp. 118-120°C.

IR (KBr): ν = 3400, 3340-3200 (OH, NH), 2730-2500 (NH₂⁺) cm⁻¹.
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.93-1.47 (2m, 2H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H, (CH₃)₂CHOH), 1.50-2.70 (bs, 1H, OH*), 1.81 (mc, 1H), 2.06 (mc, 1H), 2.39 (mc, 1H), 2.63 (mc, 1H), 2.86-3.16 (m, 2H), 3.34 (mc, 1H), 4.02 (sept, J = 6.2 Hz, 1H, (CH₃)₂CHOH), 5.10 (dd, J = 4.8/3.0 Hz, 1H, H-7), 7.09 (mc, 2H, H-10, H-11), 7.24, 7.49 (2mc, 2H, H-9, H-12) 8.20 (s, 1H, NaH, chem. Verschiebung konzentrationsabhängig), 9.3-10.2 (bs, 1H, OH...NH); * Proton austauschbar gegen Deuterium in [D₄]Methanol.

C₁₄H₁₈N₂O x C₃H₈O (290.4) Ber. C 70.34 H 9.02 N 9.65
Gef. 70.03 9.33 9.57

3-Benzoyloxycarbonyl-7-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (43):

Variante A: Zu einer Mischung von 2.4 g (8.26 mmol) **42** x i-C₃H₇OH, 100 ml Dichlormethan und 50 ml 10-proz. Kaliumcarbonatlösung werden unter Rühren 1.3 ml (9 mmol) Benzylchloroformiat getropft. Nach 30 min wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstands aus Dichlormethan werden 2.6 g (88%) farblose Kristalle mit Schmp. 150-151°C erhalten; R_r = 0.38 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

Variante B: Zu einer Mischung von 1.4 g (6.6 mmol) **15**, 40 ml Tetrahydrofuran, 1.0 ml (55 mmol) Wasser und 600 mg (7.1 mmol) Natriumhydrogencarbonat läßt man 1.2 ml (8.4 mmol) Benzylchloroformiat tropfen. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und 5 min bei 70°C. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan werden 1.55 g (64%) farblose Kristalle mit Schmp. 150-151°C erhalten.

IR (KBr): ν = 3480, 3390 (NH, OH), 1685, 1665 (Urethan-CO).
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, CD₃OD): δ = 0.67-0.93, 1.26-1.48 (2m, 2H, H-5), 1.69-1.88, 2.02-2.23 (2 m, 2H, H-6), 2.50-2.74 (m, 2H), 2.91-3.20 (m, 2H), 3.88-4.13 (m, 2H), 5.01, 5.05 (2dd*, 1H, H-7), 5.20 (mc, 2H, COOCH₂-C₆H₅), 7.03-7.20 (m, 2H, H-10, H-11), 7.26-7.46 (m, 6H, Ph-H, H-12**), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H, H-9**), 9.27, 9.29 (2s, 1H, NH); * Signale überlagert, ** Zuordnung austauschbar.

MS (EI, 70 eV): m/e (%) = 364 (M⁺, 13), 229 (11), 211 (52), 158 (8), 144 (45), 143 (31), 130 (12), 98 (5), 91 (100).

C₂₂H₂₄N₂O₃ (364.5) Ber. C 72.51 H 6.64 N 7.63
Gef. 72.52 6.68 7.69

3-(2,2,2-Trichlorethyl)oxycarbonyl-7-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (44):

Variante A: Zu einer Mischung von 1.8 g (8.5 mmol) **15**, 60 ml Tetrahydrofuran und 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung läßt man unter Rührung 1.2 ml (8.7 mmol) 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat zutropfen. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und 30 min unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie (ϕ = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1, dann 5:1) gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Methylacetat werden 1.0 g (29%) farblose Kristalle mit Schmp. 182-184°C erhalten; R_r = 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 5:1).

IR (KBr): ν = 3400, 3260 (OH, NH), 1690 (Urethan-CO) cm⁻¹.
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, CD₃OD): δ = 0.85 (mc, 1H, H⁺-5), 1.43 (mc, 1H, H-5), 1.82 (mc, 1H, H⁺-6), 2.31 (mc, 1H, H-6), 2.62-2.84 (m, 2H), 2.95-3.30 (m, 2H), 3.97-4.18 (m, 2H), 4.67, 4.68 5.03, 5.07 (4d bzw. 2 ABq, J_{AB} = 12 Hz, 2H, COOCH₂CCl₃), 5.13 (mc, 1H, H-7), 7.09, 7.16 (2t/d, J = 8 Hz/1-2 Hz, 2H, H-10, H-11), 7.31, 7.54 (2dd, J = 8 Hz/1-2 Hz, 2H, H-9, H-12).

C₁₇H₁₉N₂O₃Cl₃ (405.7) Ber. C 50.33 H 4.72 N 6.90 Cl 26.22
Gef. 50.19 4.47 7.15 26.15

Variante B: Eine Lösung von 300 mg (1.03 mmol) **42** x i-C₃H₇OH in 20 ml Dichlormethan wird nach Zugabe von 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Rühren mit 0.22 ml (1.6 mmol) 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat versetzt. Man rührt 2 h und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man verfährt weiter wie unter Variante A beschrieben; Ausbeute 300 mg (72%).

3-Benzoyloxycarbonyl-7-acetoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (45):

Variante A: Zu einer Lösung von 1.3 g (3.56 mmol) **43** in 2 ml absolutem Dichlormethan werden 0.36 ml (4.5 mmol) Pyridin und 0.34 ml (3.6 mmol) Acetanhydrid gegeben. Man rührt 2 h bei 60°C und dampft die Reaktionslösung unter Zusatz von Toluol ein. Beim Digerieren mit Ethylacetat werden 1.2 g (83%) weißer Feststoff erhalten, die für die weitere Umsetzung verwendet werden. Eine zur Analyse aus Ethylacetat umkristallisierte Probe zeigt den Schmp. 164-165°C; R_r = 0.56 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (KBr): ν = 3410 (NH), 1740 (Ester-CO), 1680 (Urethan-CO) cm⁻¹.
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.80-1.06 (m, 1H, H⁺-5), 1.28-1.52 (m, 1H, H-5), 1.77-2.12 (m, 1H, H⁺-6), 2.06 (s, OCOCH₃), 2.12-2.31 (m, 1H, H-6), 2.65-2.82 (m, 2H, H⁺-4, H⁺-2), 2.95-3.09, 3.09-3.33 (m, 2H, H-1), 3.79-4.17 (m, 2H, H-2, H-4), 5.20-5.35 (m, 2H, COOCH₂C₆H₅), 6.16, 6.20 (2dd*, J = 11

H_z/6 Hz, 1H, H-7), 7.06-7.57 (m, 9H, Ph-H, Indol-H), 8.20 (bs, 1H, NH).

C₂₄H₂₈N₂O₄ (406.5) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.86

Gef. 70.64 6.53 6.84

Variante B: Zu einer Mischung von 200 mg (1.0 mmol) **15**, 7.5 ml Aceton, 2.5 ml Tetrahydrofuran und 2.5 ml 25-proz. Natriumacetat-Lösung (7.6 mmol) läßt man 0.29 ml (2.0 mmol) Benzylchloroformiat zutropfen. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und 1 h unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet die org. Lösung mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie (ϕ = 1.5 cm, Laufmittelgradient Dichlormethan/Ethylacetat 15:1 - 2:1) aufgetrennt. Man erhält 260 mg (64%) **45** als hellgelbes Öl und 90 mg (24%) **43** als farblosen Feststoff mit Schmp. 148-150°C; **43**: R_f = 0.15, **45**: R_f = 0.56 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

3-Benzoyloxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäurenitril (46):

Variante A: Zu einer Suspension von 35.3 g (0.166 mol) **15** in 1000 ml Aceton wird soviel Tetrahydrofuran gegeben, bis eine homogene Lösung entsteht. Man versetzt mit 120 ml (0.61 mol) 25-proz. Natriumcyanid-Lösung und läßt unter Eiskühlung und Rühren während 1 h 29 ml (0.2 mol) Benzylchloroformiat zutropfen. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und 30 min unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 1 N Salzsäure, Wasser und 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie (ϕ = 7.5 cm, Laufmittelgradient Dichlormethan/Ethylacetat 30:1 - 20:1) aufgetrennt. Man erhält 37.7 g hellgelbes Öl. Nach Digerieren mit Dichlormethan werden 27 g (44%) farblosener Feststoff erhalten; Schmp. 176-177°C (Dichlormethan); R_f = 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (KBr): ν = 3340 (NH), 2220 (CN), 1785 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.79-1.03 (m, 1H, H'-5), 1.24-1.46 (m, 1H, H-5), 1.98-2.35 (m, 2H, H-6), 2.51-2.80 (m, 2H, H'-4, H'-2), 2.88-3.17 (m, 2H, H-1), 3.91-4.24 (m, 3H, H-7, H-2, H-4), 5.11-5.41 (2 ABq*, J = 12 Hz, 2H, COOCH₂C₆H₅), 7.0-7.6 (m, 9H, Ph-H, Indol-H), 8.36, 8.41 (2s, 1H, NH); * Signale überlagert.

C₂₃H₂₃N₃O₂ (373.5) Ber. C 73.97 H 6.21 N 11.25

Gef. 73.83 6.20 10.99

Variante B: Eine Mischung von 3.4 g (8.3 mmol) **45**, 200 ml Toluol, 310 mg (0.96 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid und 75 mg (0.5 mmol) Natriumiodid wird unter Rückfluß erhitzt und mit 13 g (0.26 mol) fein gepulvertem Natriumcyanid versetzt. Man kocht 3 h unter Rückfluß, filtriert die heiße Lösung und wäscht den Rückstand mit Chloroform. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Man verfährt weiter wie bei Variante A beschrieben; Ausbeute nach flash-Chromatographie 3.1 g (99%) farbloses Öl, das aus Methylacetat kristallisiert; Schmp. 174-175°C.

3-(2,2,2-Trichlorethyl)oxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäurenitril (47): Eine Lösung von 7.6 g (35.8 mmol) **15** in 350 ml Aceton wird mit 25 ml

(0.13 mol) 25-proz. Natriumcyanid-Lösung versetzt. Bei 50°C läßt man unter Rühren 12 ml (87 mmol) 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat in 1 h zutropfen. Man kocht 1 h unter Rückfluß und dampft im Vakuum ein. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan werden 9.1 g (61%) farblosener Feststoff mit Schmp. 196-197°C erhalten; R_f = 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan).

IR (KBr): ν = 3420 (NH), 2240 (CN), 1710 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, [D₆]DMSO): δ = 0.82 (mc, 1H, H'-5), 1.38 (mc, 2H, H-5), 2.22 (mc, 2H, H-6), 2.69-3.30 (m, 4H), 3.90-4.13 (m, 2H), 4.28 (mc, 1H, H-7), 4.64, 4.74, 5.13, 5.18 (4d bzw. 2 ABq*, J_{AB} = 12-13 Hz, 2H, COOCH₂CCl₃), 7.04, 7.12 (2t/d, J = 7 Hz/2 Hz, 2H, H-11, H-10), 7.37, 7.50 (2bd, J = 7 Hz, 2H, H-9, H-12), 10.97 (s, 1H, NH).

C₁₈H₁₈Cl₃N₃O₂ (414.7) Ber. C 52.13 H 4.37 N 10.13 Cl 25.65

Gef. 52.22 4.29 10.09 25.79

3-Benzoyloxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuresamid (48): Eine

Mischung von 2.0 g (5.4 mmol) **46**, 20 ml Dichlormethan, 70 ml Ethanol, 3.0 ml (6.0 mmol) 2 N Natriumhydroxidlösung wird mit 2.1 ml (16.6 mmol) 30-proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Man rührt 2 d, engt im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf. Man wäscht die organische Phase mit 1 N Salzsäure, Wasser und verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1 - 2:1) aufgetrennt. Man erhält 680 mg Mischfraktion und 1.24 g **64**. Die Mischfraktion wird erneut chromatographiert, wobei 140 mg (6%) **49**, 140 mg erneuter Mischfraktion (enthält vorwiegend **49**) und 360 mg **48** erhalten werden. Es werden insgesamt 1.6 g (76%) **48** als farblosener Schaum erhalten. Zur Analyse wird eine Probe aus Methylacetat/Methanol umkristallisiert und zeigt den Schmp. 202-203.5°C. Die Verbindung **49** fällt als farblosener Schaum an; **48**: R_f = 0.10; **49**: R_f = 0.17 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

Verbindung **48**:

IR (KBr): ν = 3500-3200 (NH) 1700 sh, 1670 sh, 1620 (CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, [D₆]DMSO): δ = 0.72-0.97 (m, 1H, H-5), 1.21-1.42 (m, 1H, H-5), 1.78-2.04 (m, 1H, H'-6), 2.08-2.29 (m, 1H, H-6), 2.56-2.86 (m, 1H, H-1), 2.90-3.25 (m, 2H, H'-2, H'-4), 3.75-5.06 (m, 3H, H-2, H-4, H-7), 5.10-5.33 (m, 2H, COOCH₂C₆H₅), 6.53, 6.64, 6.76, 7.15 (4 bs, 2H, CONH₂), 7.02 (mc, 2H, H-10, H-11), 7.25-7.49 (m, 7H, Ph-H, H-9, H-12), 9.85, 9.98 (2s, 1H, NH).

C₂₃H₂₅N₃O₂ (391.5) Ber. C 70.56 H 6.44 N 10.73

Gef. 70.22 6.41 10.76

Verbindung **49**: 7-Benzoyloxycarbonyl-2,10-dioxo-3-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-1,7-benzodiazacyclododecin-3-carbonsäuresamid:

IR (KBr): ν = 3420, 3360 (breit, NH, OH), 1695 (breit, CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]DMSO, 333 K): δ = 1.29 (mc, 1H, H'-5), 1.57 (mc, 1H, H-5), 1.67 (mc, 1H, H'-4), 2.17 (mc, 1H, H-4), 2.99 (mc, 1H, H'-6), 3.07 (mc, 1H, H'-9), 3.27 (mc, 2H, H-9, H-6), 3.60 (mc, 2H, H-8), 5.07 (AB, J_{AB} = 12-13 Hz, 2H, COOCH₂C₆H₅), 7.27-7.37 (m, 6H, H-13*, Ph-H),

7.41 (bs, 2H, NH₂), 7.46 (bd, J = 7-8 Hz, 1H, H-14**), 7.55 (t/d, J = 7.5 Hz/2 Hz, 1H, H-12*), 7.66 (bd, J = 7-8 Hz, 1H, H-11**), 10.08 (s, 1 H, NH); *, ** Zuordnung austauschbar.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, RT): δ = 1.05-1.94 (m, 3H, H'-4*, H-5), 2.20 (mc, 1H, H-4*), 2.78-3.27 (m, 3H, H-6**, H-6, H'-9), 3.43 (mc, 1H, H-4***), 3.75 (mc, 2H, H-8), 4.8 (s, 1H, OH***), 4.95-5.17 (m, 2H, COOCH₂C₆H₅), 6.0 (bs, 1H NH***), 7.20-7.63 (m, 10H, Ph-H, NH), 10.15 (s, 1H, NH); *, **, *** Zuordnung austauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO, 333 K): δ = br. 22.4 (C-5), 35.42 (C-4), br. 42.0 (C-9), br. 43.1 (C-8), br. 47.6 (C-6), 66.03 (OCH₂C₆H₅), 78.22 (C-3), 125.60, 127.04, 126.71, 127.36, 127.46, 128.01, 137.25 (C_{o,m,p}, C-14,13,12,11), 133.55, 134.73, 136.63 (C-10a, C-14a, C_s), 155.20 (NCOOBz), 170.62 (CONH₂), 172.72 (C-2), 203.88 (C-10).

MS (EI, 70 eV): m/e (%) = 439 (M⁺, 6), 366 (7), 348 (7), 304 (8), 275 (9), 148 (8), 146 (12), 143 (6), 120 (6), 98 (6), 91 (C₇H₇⁺, 100), 70 (8), 65 (11).

C₂₃H₂₅N₃O₆ Ber. 439.1743; Gef. 439.1771 (massenspektrometrisch).

3-Benzoyloxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (50):

Eine Lösung von 1.25 g (3.2 mmol) **48** in 20 ml absolutem Methanol wird mit 15 g Amberlyst[®] 15 eine Woche auf 60°C erwärmt. Man filtriert die noch warme Lösung, wäscht den Rückstand mit Methanol und Dichlormethan und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Nach Reinigung durch flash-Chromatographie (φ = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) werden 690 mg (53%) farbloser Schaum erhalten; Schwmp. 136.5-138.5°C (Methylacetat); R_f = 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1). IR (KBr): ν = 3250 (NH), 1740 (Ester-CO), 1665 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.67-0.98 (m, 1H, H-5), 1.21-1.42 (m, 1H, H'-5), 1.91-2.18 (m, 2H, H-6, H'-6), 2.55-2.81 (m, 2H, H'-1, H-1), 2.91-3.29 (m, 2H, H'-4, H-2), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.92-4.22 (m, 3H, H-7, H-4, H'-2), 5.16, 5.19, 5.34, 5.38 (4d bzw. 2 ABq*, J_{AB} = 13 Hz, 2H, COOCH₂C₆H₅), 7.04-7.20 (m, 2H, H-11, H-10), 7.26-7.56 (m, 7H, Ph-H, H-9, H-12), 8.72, 8.74 (2s, 1H, NH); * überlagert.

C₂₄H₂₆N₂O₄ (406.5) Ber. C 70.91 H 6.49 N 6.89

Gef. 71.05 6.46 6.92

Danksagung- Für die Unterstützung der vorliegenden Untersuchungen danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie.

LITERATUR

- Als Mitteilung I. soll gelten: G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel und H. Fritz, *Helv.Chim.Acta* **69**, 438 (1986).
- R.L. Noble, *Lloydia* **27**, 281 (1964).
- R.C. DeConti, W.A. Creasey in W.I. Taylor, N.R. Farnsworth: *The Catharanthus Alkaloids*, M. Dekker, New York 1975, S. 237.
- H.D. Weiss, M.D. Walker und P.H.N. Wiernik, *Engl. J.Med.Chem.* **291**, 75, 127 (1974).
Übersicht: G.A. Curt, C.J. Allegra, R.L. Fine, H. Mujagic, G.C. Yeh, B.A. Chalner, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Fifth Ed., Vol. 5, p. 19, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1986.
- P. Potier, *Pure & Appl. Chemistry* **58**, 737 (1986).
- P. Potier, N.Langlois, Y. Langlois, F. Gueritte, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.* **1975**, 670.
N. Langlois, F. Gueritte, Y. Langlois, P. Potier, *J.Am.Chem.Soc.* **98**, 7017 (1976).
- J.P. Kutney, A.H. Ratcliffe, A.M. Treasurywala, S. Wunderly, *Heterocycles* **3**, 639 (1975).
J.P. Kutney, T. Hibino, E. Jahngen, T. Okutani, A.H. Ratcliffe, A.M. Treasurywala, S. Wunderly, *Helv.Chim.Acta* **59**, 2858 (1976).
- M. Lounasmaa, A. Nemes, *Tetrahedron* **38**, 223 (1982).
- Atta-ur-Rahman, A. Basha, M. Ghazala, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2351.
Atta-ur-Rahman, A. Basha, M. Ghazala, N. Waheed, *Zeitschr. Naturforsch.* **31b**, 1416 (1976).
Atta-ur-Rahman, *Pure & Appl.Chemistry* **58**, 663 (1986).
- K. Jovanovics, G.Fekete, E. Bittner, E.Dezseri, J. Eles, K. Szász (G.Richter Rt.), *S. African Pat.* **7 208 535** (1973); *Chem.Abstr.* **80**, 146401e (1974).
- J.P. Kutney, J. Beck, F. Bylana, J. Cook, W.J. Cretney, K. Fuji, R. Imhof, A.M. Treasurywala, *Helv.Chim.Acta* **58**, 1690 (1975).
- N. Kunesch, P.L. Vaucamps, A. Cavé, J. Poisson, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5073.
- W.W. Hargrove, *Lloydia* **27**, 340 (1964).
C.J. Barnett, G.J. Cullinan, K. Gerzon, R.C. Hoying, W.E. Jones, W.M. Newlon, G.A. Poore, R.L. Robison, M.J. Sweeney, G.C. Todd, R.W. Dyke, R.L. Nelson, *J.Med. Chem.* **21**, 88 (1978).
K.S.P. Bhushana Rao, M.P.M. Collard, J.P.C. Dejonghe, G. Atassi, J.A. Hannart, A. Trouet, *J.Med. Chem.* **28**, 1079 (1985).
J.C. Miller, G.E. Gutowski, G.A. Poore, G.B. Boder, *J.Med.Chem.* **20**, 409 (1977).
F. Zavala, D.Guenard, P. Potier, *Experientia* **34**, 1497 (1978).
F. Gueritte, N. Langlois, Y. Langlois, R.J. Sundberg, J.D. Bloom, *J.Org.Chem.* **46**, 5393 (1981).
- P. Mangeney, R.Z. Andriamialisoa, J.-Y. Lallemand, N. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron* **35**, 2175 (1979); siehe auch R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron* **36**, 3053 (1980).
- R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, P. Bladon, *Can.J.Chem.* **57**, 2572 (1979).
- J.P. Kutney, T. Honda, A.V. Joshua, N.G. Lewis, B. Worth, *Helv.Chim.Acta* **61**, 690 (1978).
- G. Büchi, R.E. Manning, *J.Am.Chem.Soc.* **88**, 2532 (1966).
- J.P. Kutney, W.J. Cretney, J.R. Hadfield, E.S. Hall, V.R. Nelson, *J.Am.Chem.Soc.* **92**, 1704 (1970).
J.P. Kutney *et al.*, *Helv.Chim. Acta* **58**, 1648 (1975).
- M.E. Kuehne, C.L. Kirkemo, T.H. Matsko, J.C. Bohnert, *J.Org.Chem.* **45**, 3259 (1980).
- S. Takano, M. Yonaga, S. Yamada, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **15**, 309 (1981).
S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *J.Am.Chem.Soc.* **101**, 6416 (1979); und dort zitierte Literatur.

21. W.C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **37**, 3981 (1981).
22. S. Sakai, Y. Yamamoto, S. Hasegawa, *Chem.Pharm.Bull.* **28**, 3454 (1980);
S. Sakai, N. Shinma, *Heterocycles* **4**, 985 (1976).
23. M.J. Calverley, J. Harley-Mason, S.A. Quarrie, P.D. Edwards, *Tetrahedron* **37**, 1547 (1981).
24. J.P. Kutney, W.J. Cretney, P. Le Quesne, B. McKague, E. Piers, *J.Am.Chem.Soc.* **92**, 1712 (1970).
J.P. Kutney, F. Bylma, *Helv.Chim.Acta* **58**, 1672 (1975).
25. J.P. Kutney, K.K. Chan, A. Failli, J.M. Fromson, C. Gletsos, A. Leutwiler, V.R. Nelson,
J.P. de Souza, *Helv.Chim.Acta* **58**, 1648 (1975).
J. Harley-Mason, Atta-ur-Rahman, *J.C.S.Chem.Comm.* **1967**, 208.
26. G.H. Foster, J. Harley-Mason, *J.C.S.Chem.Comm.* **1968**, 1440.
27. J. Harley-Mason, *Pure & Appl. Chem.* **41**, 167 (1975).
28. S. Takano, C. Murakata, K. Ogasawara, *Heterocycles* **14**, 1301 (1980).
29. S. Corsano, S. Algieri, *Ann.Chim.(Rome)* **50**, 75 (1960).
30. G.H. Foster, J. Harley-Mason, W.R. Waterfield, *J.C.S.Chem.Comm.* **1967**, 21.
31. H. Löwer, Dissertation Universität Freiburg, 1982.
32. M. Ando, G. Büchi, T. Ohnuma, *J.Am.Chem.Soc.* **97**, 6880 (1975).
33. L.I. Kriven, *Org.Synth.* **50**, 1 (1970).
34. R. Hoffmann, K. Hartke, *Chem.Ber.* **113**, 919 (1980).
35. S. Sakai, A. Kubo, K. Katsuura, K. Mochinaga, M. Ezaki, *Chem.Pharm.Bull.* **20**, 76 (1972).
36. H. Paulsen, K. Todt, *Chem.Ber.* **100**, 3385 (1967).
37. U. Berg, M. Grimaud, I. Sandström, *Nouv.Journal de Chimie* **3**, 175 (1979).
38. H. Fritz, P. Hug, H. Sauter, T. Winkler, E. Logemann, *Org.Magn.Resonance* **9**, 108 (1977).
39. H. Fritz, P. Hug, S.-O. Lawesson, E. Logemann, B.S. Pedersen, H. Sauter, S. Scheibye, T.
Winkler, *Bull.Soc.Chim.Belg.* **87**, 525 (1978).
40. G. Costa, C. Riche, H.P. Husson, *Tetrahedron* **33**, 315 (1977).
41. A. Donetti, E. Bellora, *J.Org.Chem.* **37**, 3352 (1972).
42. P. Mangeney, Y. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron* **31**, 429 (1975).
43. M. Sugiura, Y. Hamada, M. Hirota, *Chem.Pharm.Bull.* **27**, 1518 (1979).
44. G. Schill et al., Publikation in Vorbereitung.
45. J.P. Kutney, G.K. Eigendorf, M. Matsue, A. Murai, K. Tanaka, W.L. Sung, K. Wada, B.R. Worth,
J.Chem.Soc. **100**, 938 (1978).
46. M.J. Calverley, *J.C.S.Chem.Comm.* **1981**, 1209.
47. D.A. Gilbert, Ph.D.Thesis, Cambridge, 1978.
48. J.F. Carson, *Synthesis* **1981**, 268.
T.A. Montzka, J.D. Matiskella, R.A. Partyka, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1325.
T.B. Windholz, D.B.R. Johnston, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2555.
49. H.H. Wasserman, M.B. Floyd, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2009.
50. W.J. Greenlee, E.D. Thorsett, *J.Org.Chem.* **46**, 5351 (1981).
51. Gilbert ⁴⁷ erhielt **43** und **44** unter vergleichbaren Bedingungen in 74% bzw. 70% Ausbeute als
Schäume. Elementaranalysen von **43**, **44** fehlen in Lit. 47.
52. Publikation nachstehend.