

EINE NEUE SYNTHESE VON VINBLASTIN-DERIVATEN III ¹.

SYNTHESE UND REAKTIONEN VON 21,Nb-*seco*-CLEAVAMIN-DERIVATEN ALS VORLÄUFER
 ZU 20'-DEETHYL-20'-DEOXYVINBLASTIN UND (+)-16 α -METHOXYCARBONYL-20-DEETHYL-15,20-DIHYDROCLEAVAMIN

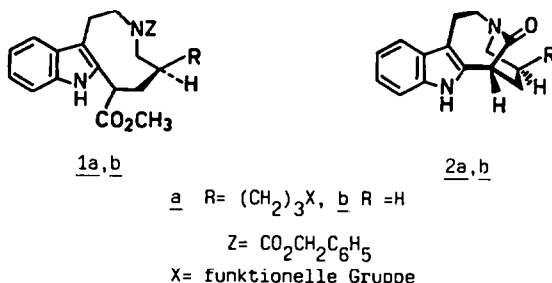
GOTTFRIED SCHILL*, CLAUS ULRICH PRIESTER, UDO FRANK WINDHÖVEL und HANS FRITZ**

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

(Received in Germany 2 January 1987)

Abstract - In a new concept for the synthesis of 20'-deethyl-20'-deoxyvinblastine, Nb-*seco*-cleavamine derivatives 1a, 2a are possible precursors. For the synthesis of these compounds the indolizino[5,4-b]indoles 8I, II were treated with benzyl chloroformate/aq. sodium cyanide to give by C/D ring cleavage the nitrile 9 as a single diastereomer. Starting with 9, the methyl esters 14 and 27 and the lactams 22, 23 and 24 are obtained as pure diastereomers. The relative stereochemistry of lactams 22, 23, 24 and of carboxylic acid precursors is deduced from the outcome of the closure of ring D in *seco*-cleavamine 27 forming 16-methoxycarbonyl-20-deethyl-15,20-dihydrocleavamine 28 with epivincadine configuration. Despite the "wrong" stereochemistry of lactams 22, 23 and 24, chloroindolenine derivatives 29a and 29c were synthesized. The coupling reactions of these compounds with N,N-dimethyl-m-anisidine as a model for vindoline were unsuccessful.

In einem von uns entworfenen Konzept zur Synthese dimerer Indol-dihydroindolalkaloide vom Vinblastin-Typ sind Octahydroazonino[5,4-b]indol-Derivate 1a und davon abgeleitete Lactame 2a wichtige Schlüsselverbindungen. Die Modellverbindung 1b konnten wir ausgehend von Hexahydroindolizino[8,7-b]indol in nur drei Stufen synthetisieren ¹.



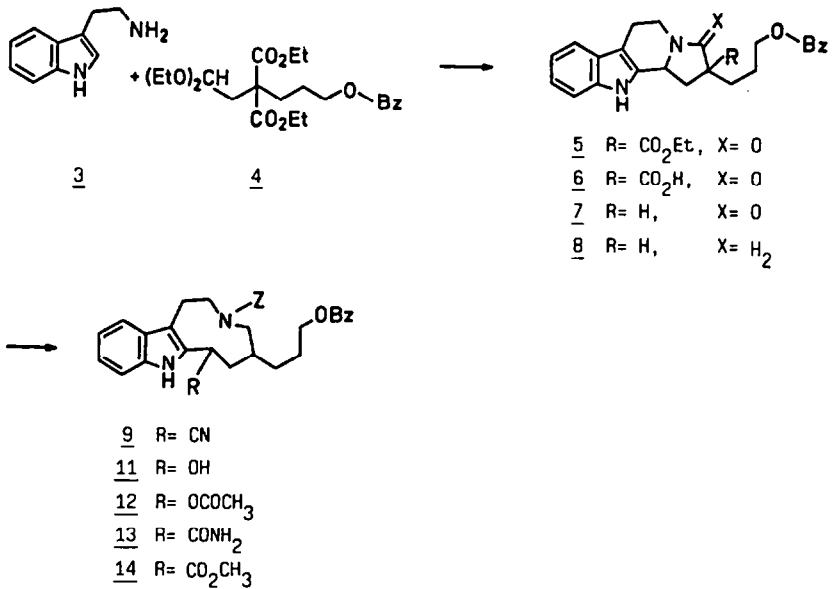
Wir beschreiben in der vorliegenden Mitteilung die Synthese von 1a und 2a und Untersuchungen zur Kupplung dieser Verbindungen über intermediäre Chlorindolenine mit N,N-Dimethyl-m-anisidin als Modellreaktion zur Synthese von 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin ².

Synthese von 21,Nb-*seco*-Cleavaminderivaten 1a

Zur Synthese der Azonino[5,4-b]indol-Derivate 1a kondensierten wir in Anlehnung an Literaturangaben ^{3,4} Tryptamin 3 in einer Pictet-Spengler-Reaktion mit dem Acetal 4 zum Lactamester 5, der in 94% Ausbeute als leicht bräunliches Öl erhalten wurde. Das ¹H-NMR-Spektrum des dünn-schicht-

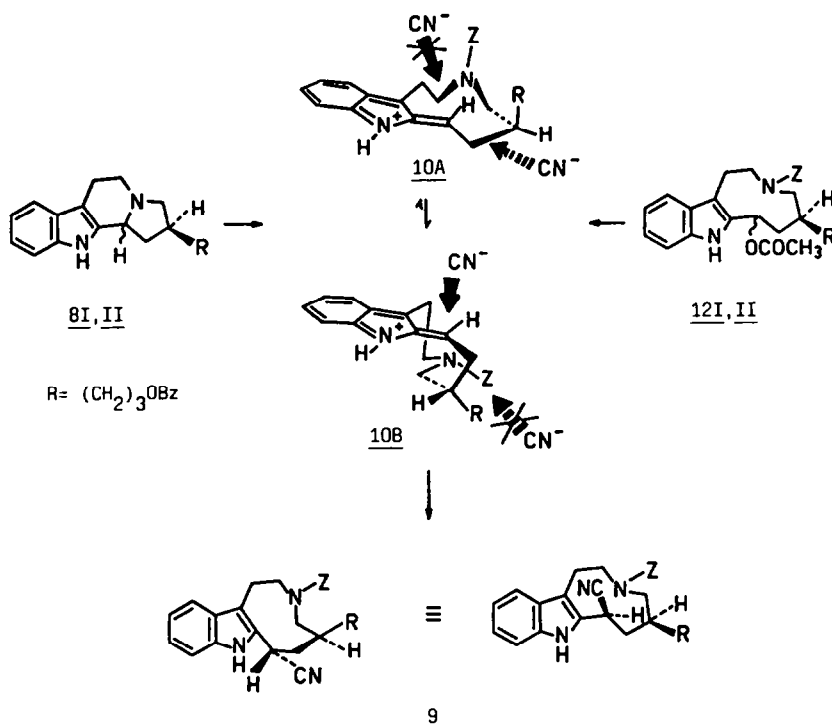
chromatographisch einheitlichen Reaktionsproduktes zeigt das Vorliegen eines Diastereomeren-gemisches. Das Acetal **4** stellten wir durch Alkylierung von 4,4-Diethoxy-2-ethoxycarbonyl-butan-säureethylester ^{4b} mit 3-Benzyloxy-1-chlorpropan ⁵ her.

Die alkalische Verseifung des Lactamesters **5** führt in fast quantitativer Ausbeute zu einem Gemisch der diastereomeren Carbonsäuren **6**, wobei das polarere Isomere **6II** ^{2a} aus Dichlormethan kristallisiert. Oberhalb ihrer Schmelzpunkte decarboxylieren die Lactamcarbonsäuren **6I,II** rasch zu den Lactamen **7I,II**. Die mit den getrennten Diastereomeren **6I,II** durchgeführten Decarboxylierungsreaktionen ergaben, daß diese unter Epimerisierung an C(2) verlaufen. Die Reduktion von **7I,II** mit Lithiumalanat zu den Aminen **8I,II** erfolgt erwartungsgemäß ohne Konfigurationsänderung. Eine Zuordnung der relativen Konfiguration der diastereomeren Verbindungen wurde bisher nicht getroffen.



Das Gemisch der diastereomeren Amine **8I,II** läßt sich nach der von uns gefundenen Methode ¹ in wasserhaltigem Aceton mit Benzylchloroformiat und Natriumcyanid (4-6 facher Überschuß) in 47% Ausbeute zum Nitril **9** umsetzen. Das ¹H-NMR-Spektrum von **9** und die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Mutterlauge ergab, daß lediglich eines der beiden möglichen Diastereomeren entstanden war, dem wir, wie weiter unten erläutert, die 7S,5R- bzw. 7R,5S-Konfiguration zuordnen. Durch Spaltung der beiden isolierten Amine **8I** und **8II** konnten wir nachweisen, daß eines der Amin-Diastereomeren unter Isomerisierung an C(7) reagiert. Nach Literaturangaben ⁶ und nach eigenen Untersuchungen über C,D-Ringspaltungsreaktionen an zu **8** homologen Octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-Derivaten ⁷ ist dieses Ergebnis überraschend. Zur Erklärung schlagen wir den folgenden Reaktionsverlauf ^{7a} vor: Die beiden diastereomeren Amine **8I** und **8II**, denen wir aufgrund fehlender Bohlmann-Banden ⁸ und der Tieffeldverschiebung ihrer C(11b)-Protonenresonanzsignale ⁹ ($\delta = 4.16$ für **8I** bzw. 4.35 für **8II**) eine *cis*-Pyrrocolin-Konformation zuordnen, öffnen in analoger Weise, wie von Calverley *et al.* formuliert ⁶, zunächst zu den *seco*-Indolizinoindol-Kationen **10A** und **10B**, die miteinander im Gleichgewicht stehen. Das Ion **10B** wird durch Cyanid von der sterisch weniger gehinderten Vorderseite angegriffen und es entsteht das Produkt **9** mit der eingezeichneten relativen Konfiguration. Aus der Zwischenstufe **10A** sollte nach Rückseitenangriff von Cyanid das zweite diastereomere Nitril entstehen, das wir nicht nachweisen konnten; ein Vorderseitenangriff ist in **10A** aus sterischen Gründen erschwert. Ob der stereochemische Verlauf der Reaktion von der Cyanidkonzentration abhängt, haben wir bisher nicht untersucht.

Wird die C,D-Ringöffnung der diastereomeren Amine 8I,II in Tetrahydrofuran mit Benzylchloroformiat in Gegenwart eines großen Überschusses an Wasser durchgeführt, so werden, wie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkennen läßt, beide diastereomeren Alkohole 11I,II erhalten. Die dünnschichtchromatographisch nicht unterscheidbaren Verbindungen 11I,II lassen sich mit Acetanhydrid/Pyridin in 64% Ausbeute zu einem Gemisch der diastereomeren Acetate 12I,II umsetzen, auf deren Trennung wir verzichteten. Setzt man dieses Gemisch für die Nitrilsubstitution unter Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse ¹ ein, für die wir ebenfalls Kationen des Typs 10 als Zwischenstufen annehmen, wird in 45% Ausbeute wiederum nur das Diastereomere 9 mit der oben angegebenen relativen Konfiguration erhalten.



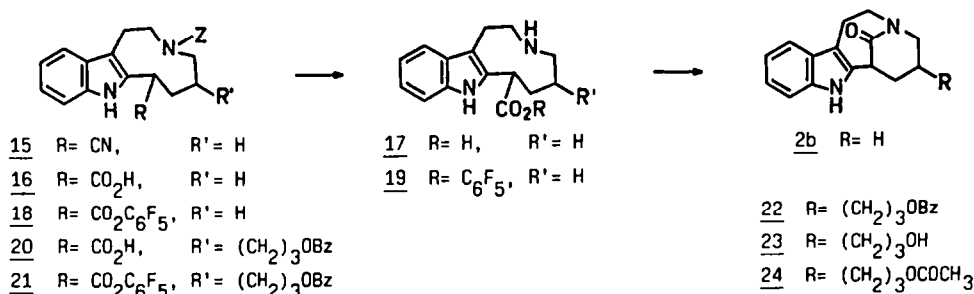
Das Nitril 9 setzt sich mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung zum Carbonsäureamid 13 (Ausbeute 60%) um. Unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen (siehe Versuchsteil) entsteht durch oxidative Spaltung des Indolkerns zwischen C(2) und C(3) ¹⁰, analog zu unseren Modelluntersuchungen, ein 1,7-Benzodiazacyclododecin-Derivat als Nebenprodukt ¹. Das Carbonsäureamid 13 setzt sich mit Methanol in Gegenwart von Amberlyst ^R 15 ¹¹ bei 60°C in 5-6 d zum Methylester 14 (Ausbeute 74%) um. Als Variante setzten wir das Nitril 9 in Anlehnung an Literaturangaben ^{3,4b} in chlorwasserstoffsättigtem Methanol um und konnten nach hydrolytischer Aufarbeitung in 68% Ausbeute ebenfalls den Methylester 14 isolieren. Dieses Verfahren ist jedoch schlecht reproduzierbar. In einigen Versuchen setzte sich, wie im DC zu erkennen war, das Nitril nur unvollständig um oder es traten unerwünschte polarere Zeretzungsprodukte (vermutlich Abspaltung der Nb-Schutzgruppe und/oder Decarboxylierung ¹²) auf.

Nachdem mit der Synthese des Methylesters 14 ein einfacher Zugang zu Nb-geschützten *seco*-Cleavaminderivaten 1a gefunden war, strebten wir, ausgehend von einer der Vorstufen 9, 13 oder 14, die Synthese von Lactamen 2a an.

Synthese von Lactamen 2a

Aus den Modellverbindungen 1b und 15¹ erhielten wir durch alkalische Verseifung in nahezu quantitativer Ausbeute die N₆-Z-geschützte Aminosäure 16 als farbloses Öl. Die flash-chromatographische Reinigung wurde von teilweiser Zersetzung begleitet. Zum Strukturbeweis setzten wir eine Probe von 16 mit etherischer Diazomethanlösung zum Methylester 1b um. Die N₆-Schutzgruppe in 16 läßt sich durch katalytische Hydrierung an Pd/C in Isopropanol/Methanol unter milden Bedingungen (40°C, 1.5 h) abspalten, und die leicht zersetzliche Aminocarbonsäure 17 wird so in 50% Rohausbeute als Schaum erhalten.

Nach unseren Erfahrungen zur Lactamisierung der zu 1a,b homologen Octahydro-3H-azecino[5,4-b]indol-8-carbonsäurederivate⁷ erwarteten wir, daß sich die freie Aminocarbonsäure 17 in Dichlormethan in Gegenwart von Triethylamin und Dimethylaminopyridin¹³ mit Thionylchlorid über das entsprechende Säurechlorid als Zwischenstufe direkt zum Lactam 2b cyclisieren lassen würde. Diese Methode und auch Versuche zur Lactamisierung von 17 mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit DCC/Pentafluorphenol blieben ohne Erfolg; das Ausgangsmaterial zersetzte sich stets zu undefinierten Produkten. Wir setzten daraufhin die geschützte Aminocarbonsäure 16 mit DCC/Pentafluorphenol¹⁴ zum aktivierten Ester 18 (Ausbeute 96%) um. Die geplante Lactamisierung zu 2b scheiterte auch mit dieser Vorstufe, da sich die N₆-Schutzgruppe in 18 trotz intensiver Bemühungen (Pd/C, unterschiedliche Lösungsmittel und Temperaturen, Normaldruck) nicht unter Bildung von 19 abspalten ließ.



Wir setzten dennoch den Methylester 14, welcher in 3-Stellung eine Benzyloxypropylseitenkette anstelle eines Wasserstoffatoms trägt, über die Carbonsäure 20 in 67% Ausbeute zum Pentafluorphenylester 21 um. Die Benzyloxycarbonylschutzgruppe in 21 läßt sich unter milden Bedingungen durch Hydrogenolyse (Pd/C, Ethylacetat, Normaldruck) abspalten, und als Reaktionsprodukte werden - je nach Hydrierzeit und Temperatur in unterschiedlichen Verhältnissen - die Lactame 22 und 23 erhalten. Hydriert man ca. 24 h bei 40-50°C, entsteht in 73% Ausbeute nur der Lactamalkohol 23 und daraus, nach Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin, in 78% Ausbeute das kristalline Acetoxyderivat 24.

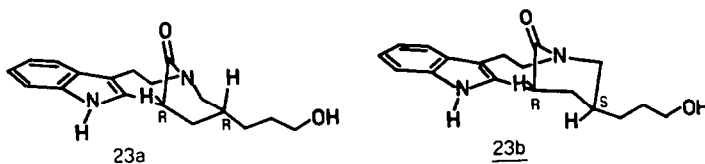
Wie bei der Cyanoverbindung 9 konnten wir auch bei den Folgeprodukten 13, 14 und 21 jeweils nur eines der beiden möglichen Diastereomeren nachweisen (DC, NMR). Bei den Verbindungen mit einer Urethangruppe treten wegen einer gehinderten Rotation um die N₆-CO-Bindung, wie wir es bereits an früherer Stelle diskutiert haben¹, zwei Sätze von Signalen für *R*- und *Z*-Rotamere im Verhältnis 1:1 auf (Tabelle 2). Die Protonenresonanzsignale in den Spektren von 13 und 14 sind allerdings schlecht aufgelöst, weshalb wir zwar für nahezu alle auftretenden Resonanzsignale eine individuelle Zuordnung treffen aber keine sicheren Informationen über die relative Konfiguration dieser Verbindungen beziehen konnten. Erst für das Lactam 23 gelang die vollständige Zuordnung aller im Protonenresonanzspektrum auftretenden Signale und die Ermittlung der wichtigsten Kopp-

lungskonstanten der aliphatischen Ringprotonen (siehe Tabelle 1). Letztere sind in guter Übereinstimmung mit der Stereostruktur 23a, worin der sechsgliedrige D-Ring eine leicht deformierte Wannenkongformation annimmt und sich die Alkylseitenkette in einer annähernd äquatorialen Position befindet. Für ein Diastereomeres 23b, das in der energetisch günstigeren Sesselkongformation vorliegen sollte, wären gleich große Kopplungskonstanten $^3J(6,7)$ und $^3J(6',7')$ zu erwarten. Danach besitzen die synthetisierten diastereomeren Lactame 22, 23 und 24 die 7S,5S- bzw. 7R,5R-Konfiguration. Sie eignen sich damit nicht, wie von uns beabsichtigt, für die direkte Kupplung mit Vindolin zu Dimeren mit vinblastin-analoger Konfiguration ¹.

Tabelle 1: Kopplungskonstanten*¹) aliphatischer Ringprotonen und daraus abgeleitete Stereostruktur 23a

| H-i,H-j | 4,4' | 6,6' | 4,5 | 4',5 | 5,6' | 5,6 | 6,7 | 6',7 | 4',6 |
|----------------|------|------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| $J_{i,j}$ [Hz] | 12 | 13 | 11 | 2 | 12 | 7 | 9 | <1 | ~2 |

*¹) aus dem 400 MHz-Spektrum ermittelt.



Die für das Lactam 23a ermittelten ¹³C-NMR-Daten sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und dort den entsprechenden Meßwerten des Amids 13 und des Methylesters 14 gegenübergestellt. Die ungewöhnliche chemische Verschiebung des Lactam-Carbonylkohlenstoffs auf $\delta = 184.45$ resultiert aus der verringerten Mesomeriefähigkeit der Amidfunktion.

Es ist wohl dokumentiert, daß die chemische Verschiebung des C(16)-Protons in 16-Methoxycarbonyl-cleavamin- bzw. entsprechenden Quebrachamin-derivaten entscheidend von der relativen Konfiguration an C(16) und C(14) bzw. C(20) dieser Verbindungen abhängt ^{3,15,16}. Zum unabhängigen Beweis der relativen Konfiguration der Lactame 22, 23 und 24 und deren Carbonsäure-Vorstufen setzten wir die Methoxycarbonylverbindung 14 über die Zwischenstufen 25, 26 und 27 zu 20-Deethyl-15,20-dihydro-16-methoxycarbonylcleavamin 28 um. Das für C(16)-H gefundene Doppeldublett bei $\delta = 5.49$ ($J = 12$ Hz/6 Hz) läßt erkennen, daß die Verbindung 28 die gleiche relative Konfiguration wie Epivincadin ($\delta = 5.60$; dd, $J = 12$ Hz/2 Hz) ³ besitzt, was mit der oben für die Lactame angegebenen relativen Konfiguration in Einklang steht. Für eine vincadin-analoge Konfiguration wäre das 16-H-Resonanzsignal bei höherem Feld ($\delta = 3.80$; dd, $J = 6/2$ Hz für Vincadin = 16 β -Methoxycarbonyl-quebrachamin) zu erwarten ³.

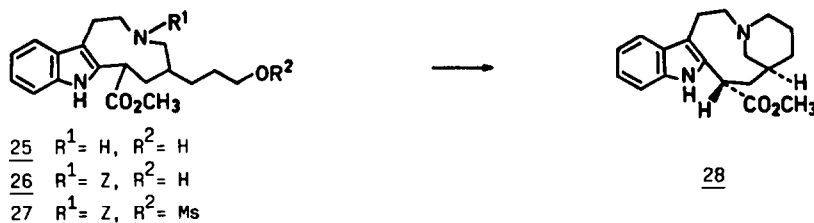


Tabelle 2: ^1H - und ^{13}C -Kernresonanzdaten (δ -Werte) der Verbindungen 13, 14, 23
(Die Signale der aromatischen Kohlenstoffatome der Benzylgruppen sowie von C-12a sind im experimentellen Teil aufgeführt).

| Zuordnung | M ^{a)} | <u>13</u> ^{a)} | <u>14</u> ^{b)} | <u>23</u> ^{c)} |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| C-1 | t | 23.35 / 21.89 | 22.95 / 21.56 | 21.63 |
| C-2' | t | 26.68 | 29.35 | 29.77 |
| C-1' | t | 29.77 / 29.71 | 26.76 / 26.72 | 29.88 |
| C-5 | d | 33.53 / 33.26 | 33.43 / 33.33 | 33.68 |
| C-6 | t | 37.58 / 36.73 | 36.72 | 34.25 |
| C-7 | d | 41.88 / 41.82 | 41.04 / 40.96 | 47.36 |
| C-4 | t | 54.91 / 51.69 ^{d)} | 54.53 / 51.37 | 53.27 |
| C-2 | t | 50.36 / 55.19 ^{d)} | 54.91 / 50.28 | 51.87 |
| CO ₂ CH ₃ | | - | 52.42 / 52.40 | - |
| C-3' | t | 69.80 | 69.70 / 69.66 | 62.38 |
| CO ₂ CH ₂ Ph | t | 67.16 / 67.06 | 67.17 / 67.11 | - |
| OCH ₂ Ph | t | 72.70 / 72.65 | 72.66 / 72.62 | - |
| C-9 | d | 111.17 / 111.08 | 110.95 / 110.90 | 110.58 |
| C-12b | s | 112.55 / 111.98 | 113.16 / 112.59 | 108.05 |
| C-12 | d | 117.64 / 117.43 ^{e)} | 117.78 / 117.59 ^{d)} | 118.28 ^{d)} |
| C-11 | d | 118.99 ^{e)} | 119.03 ^{d)} | 119.31 ^{d)} |
| C-10 | d | 121.49 | 121.56 ^{d)} | 122.12 ^{d)} |
| C-7a | (s) | 135.63 ^{f)} | 136.49 / 136.40 ^{e)} | 132.96 ^{e)} |
| C-8a | (s) | 138.31 / 137.21 ^{f)} | 137.88 / 137.64 ^{e)} | 135.47 ^{e)} |
| NCO ₂ Bz | s | 156.84 / 156.19 | 156.08 / 155.94 | - |
| C-13 | s | 176.03 | 175.07 / 175.05 | 184.45 |

*) Multiplizität aus off-resonance-Spektrum;

a) 290 K.

b) 233 K.

c) 298 K; 100.6 MHz, CDCl₃.

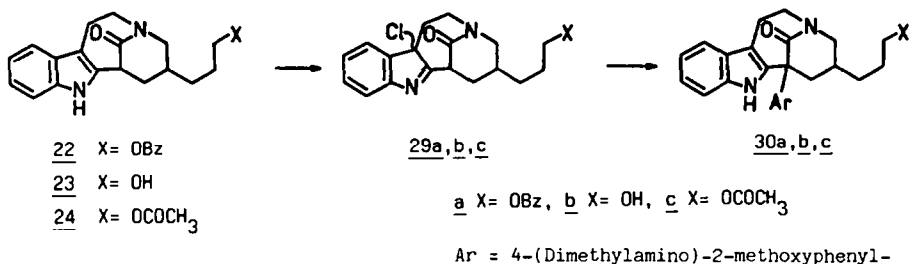
d, e, f) Werte evtl. austauschen.

Chlorindolenin-Kupplung von *seco*-Cleavaminderivaten 1a und 2a

Nach den Ergebnissen der Konfigurationsaufklärung stand fest, daß auf dem von uns geplanten Syntheseweg ¹ ein Isomerisierungsschritt auf einer der tricyclischen Lactamvorstufen (z.B. 9, 13 oder 14) erforderlich war. Versuche hierzu stellten wir jedoch zurück und gingen zunächst der Frage nach, ob die Lactame 22, 23 oder 24 überhaupt eine Verknüpfung mit einem elektronenreichen Aromaten wie Vindolin über die entsprechenden Chlorindolenine 29a-c als Zwischenstufen zu den Kupplungsprodukten 30a-c zulassen würden. Aufgrund der zu erwartenden Säurelabilität der Lactame kamen die üblichen Kupplungsbedingungen (Mineralsäure/Methanol) ¹⁷ nicht in Frage, und wir suchten zunächst nach geeigneten Reaktionsbedingungen für die Verknüpfung des aus der Modellverbindung 1b zugänglichen Chlorindolenins 31 mit N,N-Dimethyl-m-anisidin 32.

Die zu Vergleichszwecken nach Literaturangaben ¹⁷ durchgeführte, sauer katalysierte Umsetzung des aus 1b hergestellten Chlorindolenins 31 mit N,N-Dimethyl-m-anisidin 32 führte zu einem Gemisch von

dem Methylether **33** (Ausbeute 66%) und dem Arylierungsprodukt **34** (3%). Deutlich bessere Ausbeuten an **34** konnten wir bei Verwendung von Silber-tetrafluorborat (CH_2Cl_2 , CH_3CN , 0°C -RT; Ausbeute 82%) oder von Bor-trifluorid-Diethyletherat (CH_2Cl_2 , Rückfluß; Ausbeute 55%) als Katalysatoren erzielen.



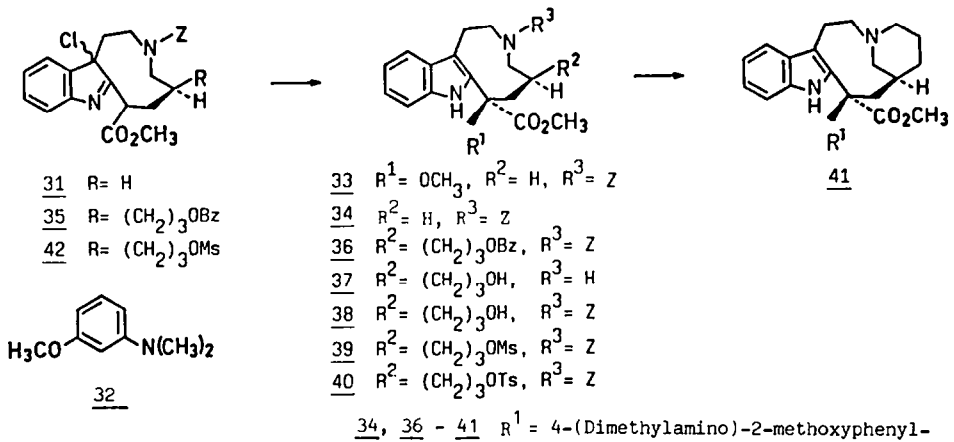
Daraufhin setzten wir auch die Lactame **22** und **24** in Anlehnung an Literaturangaben mit tert.-Butylhypochlorit in Gegenwart von Triethylamin ¹⁷ zu den Chlorindoleninen **29a** und **29c** um und versuchten diese direkt, d.h. ohne Aufarbeitung und Reinigung, in Dichlormethan unter Eiskühlung und Schutzgasatmosphäre in Gegenwart von Silber-tetrafluorborat oder Bor-trifluorid-Etherat mit der Kupplungskomponente **32** umzusetzen. Wir konnten jedoch weder bei Raumtemperatur noch bei höheren Temperaturen eine Reaktion feststellen. Selbst nach 20-stündigem Sieden wurden noch 95% des eingesetzten Lactamchlorindolenins **29c** zurückgewonnen.

Zur Charakterisierung der Chlorindolenine **29a** und **29c** haben wir von gereinigten Proben ¹H-NMR-Spektren aufgenommen. In den Spektren beider Substanzen fehlen die für Indolderivate typischen Signale des N_α-Protons bei tiefem Feld. Das Proton an C(7) führt in beiden Spektren, gegenüber den Vorstufen **22** und **24** nur wenig verändert, zu Doppeldubletts bei $\delta = 3.84$ (**29a**) bzw. $\delta = 3.93$ (**29c**). Deutlicher ausgeprägte Unterschiede werden aufgrund des induktiven Effektes des Chloratoms für die C(1)-Methylenprotonen und in geringerem Maße auch für die N_β-α-ständigen Protonen beobachtet. Die Signale der übrigen aliphatischen Protonen werden gegenüber den Spektren der Vorstufen **22** und **24** nur wenig verändert aufgefunden.

Die von uns ebenfalls untersuchte Kupplung eines zu den Chlorindoleninen **29a, c** homologen Lactams (7-gliedriger D-Ring) mit N,N-Dimethyl-m-anisidin **32** führt in Dichlormethan/Bor-trifluorid-Etherat zum gewünschten Arylierungsprodukt **7**. Wir nehmen deshalb an, daß die zu hohe Ringspannung im [4.3.1]-Bicyclus der Chlorindolenine **29a, c** (bzw. den daraus zu erwartenden kationischen Zwischenstufen; zum Mechanismus siehe Lit. ¹⁷) die Verknüpfung mit der Kupplungskomponente verhindert.

Nach diesen Ergebnissen untersuchten wir die Kupplung des *seco*-Cleavamin-Chlorindolenins **35** mit N,N-Dimethyl-m-anisidin **32**. Wir wollten der Frage nachgehen, ob diese sich in stereochemischer Hinsicht von der entsprechenden Umsetzung tetracyclischer Cleavamin-derivate ^{17, 18} unterscheidet. Wir setzten hierzu den Methylester **14** mit tert.-Butylhypochlorit, wie für die Modellverbindung **1b** ausgearbeitet, zum nicht isolierten Chlorindolenin **35** um und konnten nach Zugabe von Silber-tetrafluorborat und der Kupplungskomponente **32** eine spontane Reaktion zum Verknüpfungsprodukt **36** beobachten. Es wurde nach chromatographischer Reinigung in 90% Ausbeute als farbloser, fester Schaum isoliert. Das Massenspektrum von **36** und das Protonenresonanzspektrum (H-7-Resonanz fehlt) sind mit der angenommenen Struktur in Übereinstimmung. Die entscheidende Frage, ob nur eines der beiden möglichen Diastereomeren und welches bei der Kupplungsreaktion entstanden war, konnten wir auf dieser Stufe wegen der Komplexität des Resonanzspektrums (Rotationsisomerie der Urethanfunktion, starke Verbreiterung der Signale) nicht beantworten. Bei den nachfolgenden Reaktionsschritten - Hydrogenolyse an Pd/C zum Aminoalkohol **37**, Umsetzung mit Benzylchloroformiat zu **38** und Mesylierung der Hydroxypropylseitenkette zu **39** oder Tosylierung zu **40** - war im Dünn-

schichtchromatogramm jeweils nur ein Produktfleck zu erkennen. Die Umsetzung des Mesylates 27 über das Chlorindolenin 42 mit 32 führt in 80% Ausbeute ebenfalls zum Kupplungsprodukt 39.



Die Sulfonate 39 und 40 lassen sich durch katalytische Hydrierung an Pd/Aktivkohle in Gegenwart von Triethylamin in ca. 20-25% Ausbeute direkt zum Amin 41 cyclisieren. Wird als Hilfsbase für die Cyclisierung festes Alkalicarbonat zu der Reaktionslösung (Isopropanol/THF 3:1) zugesetzt, beträgt die Ausbeute an 41 67%. Die dünn-schichtchromatographische und besonders die NMR-spektroskopische Untersuchung der Verbindung 41 ergab zweifelsfrei, daß es sich nur um ein Diastereomeres mit der relativen *trans*-Konfiguration zwischen Anisidylrest und dem Proton an C(14) handelt. Als besonders hilfreich für die Konfigurationszuordnung erwies sich der Vergleich der ¹³C-Resonanzdaten mit Literaturangaben ¹⁹, worauf wir in einer folgenden Mitteilung näher eingehen wollen ²².

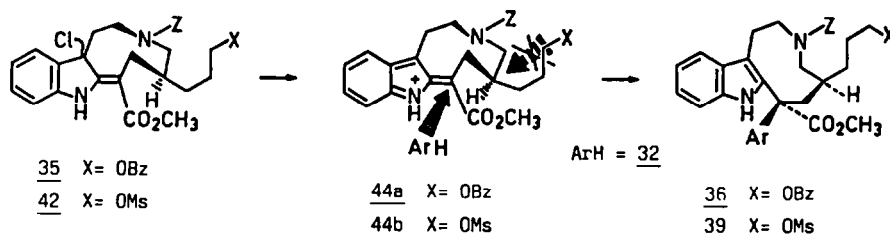
Diskussion

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Kupplung von 16-Methoxycarbonyl-21,N₀-*seco*-cleavamin-Derivaten 14 und 27 mit N,N-Dimethyl-m-anisidin 32 über die Chlorindolenin-Zwischenstufen 35 und 42 aus stereochemischer Sicht den gleichen Reaktionsverlauf nimmt, wie die entsprechende Umsetzung tetracyclischer 16-Methoxycarbonylclevamin-Chlorindolenine ¹⁷. Bei Verwendung von Vindolin anstelle von 32 als Kupplungskomponente würden aus den racemischen *seco*-Cleavamin-Vorstufen 35 oder 42 auf dem oben beschriebenen Weg die Alkaloide 16'-*epi*-20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin und 16'-*epi*-20'-Deethyl-20'-deoxyvincovalin entstehen.

Wir führen die hohe Stereoselektivität der Verknüpfung von *seco*-Cleavaminchlorindoleninen 35 und 42 mit N,N-Dimethyl-m-anisidin 32 auf eine diastereoselektive Induktion durch den 9-gliedrigen Ring zurück. Dieser nimmt in den Chlorindoleninen 35 und 42 bzw. in den als Zwischenstufe der Kupplungsreaktion zu formulierenden mesomeren Kationen 44a,b - bedingt durch die C(14)-Propylseitenkette - eine solche Konformation ein, die einen Vorderseitenangriff begünstigt. Über eine diastereoselektive Induktion als Folge der Konformation mittlerer Ringe wurde in der jüngeren Literatur mehrfach berichtet ²⁰.

Interessant ist es in diesem Zusammenhang festzustellen, daß die C,D-Ringöffnung der Amine 8I,II mit Benzylchloroformiat/Cyanid und auch die Nitrilsubstitution der diastereomeren Acetylverbindungen 12I,II unter den Bedingungen der Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse ebenfalls mit hoher Selektivität erfolgen. Das dabei intermediär auftretende Kation 10 unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung von der ionischen Zwischenstufe 44a der Chlorindolenin-Kupplung lediglich durch die 16-Methoxycarbonylgruppe am Reaktionszentrum. Bei gleicher Konfi-

guration der C(2)-C(16)-Doppelbindung in den Kationen 10 und 44a und gleicher Konformation des 9-gliedrigen Rings sollte die Addition von Nucleophilen (z.B. CN⁻ oder N,N-Dimethyl-m-anisidin 32) zu Produkten mit der gleichen relativen Orientierung der an C(16) addierten Gruppe und dem C(14)-Substituenten führen. Dies ist jedoch, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, nicht der Fall. Das Nitril 9 hat eine relative *cis*-Anordnung (in der Cleavamin-Schreibweise) zwischen der Cyangruppe und dem Wasserstoffatom an C(14), das Anisidin-Kupplungsprodukt die relative *trans*-Konfiguration zwischen dem Arylrest und C(14)-H.



Zur Erklärung nehmen wir an, daß sich die Zwischenstufen 10 und 44a,b durch die Konfiguration der C(2)-C(16)-Doppelbindung unterscheiden. Im 16-Methoxycarbonyl-*seco*-cleavamin-Kation 44a nimmt der 9-gliedrige Ring, wahrscheinlich aufgrund sterischer Wechselwirkungen der Methoxycarbonylgruppe, die *cis*-(Z)-, im Kation 10 die *trans*-(E)-Konfiguration (Konformation 10B) ein.

EXPERIMENTELLER TEIL

IR-Spektren: Perkin-Elmer 298 IR-Spectrophotometer. - ¹H-NMR-Spektren: Varian EM-390, Bruker WM-250, Bruker Spectrospin WM-400, ¹³C-NMR: Bruker WP-80 und Bruker Spectrospin WM-400; interner Standard $\delta_{\text{TMS}} = 0$. - Massenspektren: Finnigan MAT 312.- Schmelzpunkte: Apparatur nach Dr. Tottoli, Fa. Büchi, Flawil/Schweiz. - Säulenchromatographie: "MN-Kieselgel für Säulenchromatographie (0.05-0.02 mm)" Macherey-Nagel, Düren und "ICN-Alumina, Akt. II-III" ICN-Biomedicals, Eschwege. - flash-Chromatographie ²³: "MN-Kieselgel 60 (0.05-0.63 mm)" Macherey-Nagel, Düren und "ICN-Silica 32-63" ICN-Biomedicals, Eschwege. - Dünnschichtchromatographie (DC): "DC-Fertigfolien Alugram SIL G/UV254" und "DC-Fertigfolien Polygram ALOX N/UV254" Macherey-Nagel, Düren. -

2-Ethoxycarbonyl-4,4-diethoxybutansäureethylester ^{4b}: Eine Suspension von 16.0 g (0.65 mol) Natriumhydrid in 400 ml absolutem Dimethylformamid wird unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre vorsichtig mit 100 g (0.62 mol) Malonsäurediethylester versetzt. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet ist, werden 80 g (0.4 mol) Bromacetaldehyddiethylacetal zugegeben. Man erhitzt 4 h auf 170-180°C, dampft im Vakuum ein und versetzt den Rückstand mit dem 4-5fachen Volumen Wasser. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, dampft das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand. Man erhält 70.5 g (64%) einer farblosen Flüssigkeit mit $K_{p.0.01} = 84-87^\circ\text{C}$; $n_D^{21.5} = 1.4270$ (Lit. ^{4b}, $K_{p.7} = 108-109^\circ\text{C}$; $n_D^{18} = 1.4282$).

1,1-Diethoxy-3,3-(diethoxycarbonyl)-6-benzyloxyhexan (4): Zu einer Suspension von 5.5 g (0.23 mol) Natriumhydrid in 120 ml absolutem Dimethylformamid werden unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre vorsichtig 60 g (0.22 mol) 2-Ethoxycarbonyl-4,4-diethoxybutansäureethylester getropft. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und tropft nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung 44.0 g (0.24 mol) 3-Benzyloxy-1-chlorpropan ⁵ während 1 h zu. Man erwärmt 24 h auf 120°C, dampft im Vakuum ein und versetzt den Rückstand nach Erkalten mit Wasser. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Auszüge mit Wasser und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie mit Cyclohexan/Ethylacetat 85:15 gereinigt. Man erhält 81 g (85%) einer farblosen Flüssigkeit mit $R_f = 0.65$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15). IR (Film): $\nu = 1740$ (CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36-7.22$ (m, 5H, C₆H₅), 4.52 (t, J = 6 Hz, 1H, CH(OCH₂CH₃)₂), 4.48 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.16 (m, 4H, COOCH₂CH₃), 3.61 (mc, 2H, OCH₂CH₃), 3.52-3.36 (m, 4H, CH₂O-Benzyl, OCH₂CH₃), 2.27 (d, J = 6 Hz, 2H, CH₂CH), 2.02, 1.57 (2 mc, 4H, CH₂CH₂), 1.24 (t, J = 7 Hz, 6 H, COOCH₂CH₃), 1.16 (t, J = 6 Hz, 6 H, OCH₂CH₃).

C₂₃H₃₆O₇ (424.5) Ber. C 65.07 H 8.55
Gef. 64.84 8.77

2-(3-Benzyloxypropyl)-3-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-2-carbonsäureethylester (5): Eine Lösung von 5.6 g (34.8 mmol) Tryptamin und 15 g (35.3 mmol) 4 in 80 ml Essigsäure wird 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum ein. Restliche Essigsäure wird durch dreimaliges Eindampfen im Vakuum nach Zugabe von jeweils 20 ml Toluol entfernt. Das erhaltene dunkelbraune Öl wird durch flash-Chromatographie ($\phi = 7.5$ cm, Laufmittelgradient Dichlormethan/Ethylacetat 20:1 - 4:1) gereinigt. Man erhält 14.7 g (94%) eines schwach gelbgrün gefärbten Öles mit $R_f = 0.23$ (Dichlormethan/Ethylacetat 20:1), das weiter umgesetzt wird. Eine mittlere, fast farblose Fraktion liefert die folgenden spektroskopischen Daten: IR (Film): $\nu = 3280$ (NH), 1730 Ester-CO), 1675 (N-CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): Diastereomerengemisch im Verhältnis 7:3 (aus Integration bestimmt): δ = 8.51, 8.49* (2s, 1H, NH), 7.46 (mc, 1H, H-10 oder H-7), 7.38-7.06 (m, 8H, Phenyl-H, Indol-H), 5.0, 4.80* (2 dd, J = 10/6.5 Hz, J* ~ 8 Hz, 1H, H-11b), 4.56-4.37 (m, 3H, OCH₂C₆H₅, H-5), 4.31-t.14 (m, 1.3H, COOCH₂CH₃), 4.13-4.00 (m, 0.7H, COOCH₂CH₃*), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 0.7H CH₂-OBenzyl*), 3.43 (t/d, J = 6.5/3 Hz, 1.3H, CH₂-OBenzyl), 3.14-2.90 (m, 1.3H), 2.81 (mc, 2H, H-6), 2.55 (d, J = 7.5 Hz, 0.7 H), 2.38-1.42 (m, 5H), 1.27 (t, J ~ 7 Hz, 1.9H, COOCH₂CH₃), 1.03 (t, J = 7 Hz, 1.1H, COOCH₂CH₃*); * Nebendiastereomer.

C₂₇H₃₀N₂O₄ (446.5).

2-(3-Benzyloxypropyl)-3-oxo-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-2-carbonsäure (6): Eine Lösung von 9.0 g (20.1 mmol) **5** in 50 ml 60proz. wäbrigem Ethanol wird nach Zugabe von 4.0 g (0.1 mol) Natriumhydroxid lh unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, versetzt mit 100 ml Eiswasser, säuert mit konz. Salzsäure an, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die organischen Extrakte mit Wasser und dampft ein. Man erhält 8.1 g (96%) hellbraunen Feststoff, der zur anschließenden Decarboxylierung eingesetzt wird. Das DC (Kieselgel, Ethylacetat) zeigt zwei Flecken mit deutlich konzentrationsabhängigen R_F-Werten (**6I** und **6II**). Das polarere Diastereomere **6II** zeigt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dichlormethan den Schmp. 171-173°C. Aus der Mutterlauge wird **6I** erhalten, das noch geringe Verunreinigungen enthält.

Carbonsäure **6I**:

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃/[D₄]Methanol): δ = 7.55-6.9 (m, 9H, Ar-H), 4.9 (mc, 1H), 4.56-4.3 (m, 1H), 4.48 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 3.7-3.36 (m, 2H, CH₂-OBenzyl), 3.22-2.35 (m und dd, 5H), 2.2-1.5 (m, 4H).

Carbonsäure **6II**:

IR (KBr): ν = 3360 (NH), 2800-2700, 2500 (breit, COOH), 1720, 1675, 1635 (CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, [D₄]Methanol): δ = 7.47, 7.37 (2 d, J = 7 Hz, 2H, H-7, H-10), 7.26, 7.08 (2 t/d, J = 7/2 Hz, 2H, H-8, H-9), 7.26 (mc, 5H, Ar-H), 5.06 (dd, J = 10/8 Hz, 1H, H-11b), 4.45 (d/t, ²J = 11-12 Hz, 1H, H-5), 4.43 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 3.45 (mc, 2H, CH₂-OBenzyl), 3.15-3.02 (m, 2H, H'-5, H-1), 2.84 (mc, 2H, H-6, H'-6), 2.20 (t/d, ²J = 12 Hz, 1H, H'-1), 1.85 (dd, J = 11/8 Hz, 1H) 1.80-1.40 (m, 3H).

C₂₅H₂₆N₂O₄ (418.5) Ber. C 71.75 H 6.26 N 6.69

Gef. 71.53 6.20 6.61

2-(3-Benzyloxypropyl)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol-3-on (7): Im Wasserstrahlvakuum werden 8.1 g **6** auf 200-210°C bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung erhitzt (8-10 min). Die noch warme Schmelze wird vorsichtig in 80 ml Dichlormethan gelöst und durch flash-Chromatographie (φ = 7.5 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 500 ml 10:1, dann 4:1) gereinigt. Man erhält 1.5 g **7I**, 2.3 g Mischfraktion und 3.3 g **7II** (Gesamtausbeute 97%). Nach Umkristallisieren aus Ethanol zeigt **7I** den Schmp. 118-119°C, **7II** den Schmp. 157.5-158.5°C. Die Mischfraktion wurde ohne weitere Auftrennung weiter umgesetzt.

Verbindung **7I**:

R_F = 0.52 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1), in Ethanol leichter löslich als **7II**.

IR (KBr): ν = 3420, 3230, 3200 sh (NH), 1670 (Lactam-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (s, 1H, NH), 7.45 (dd, J = 7/~ 2 Hz, 1H, H-10*), 7.35-7.20 (m, 6H, H-7*, Ar-H), 7.15, 7.09 (t/d, J = 7/~ 2 Hz, 2H, H-8, H-9), 4.86 (bt, J ~ 7 Hz, 1H, H-11b), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.47 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 3.48 (mc, 2H, CH₂-OBenzyl), 3.09-2.94 (m, 1H, H'-5), 2.94-2.67 (m, 2H, H-6, H'-6), 2.57-2.44 (m, 1H, H-2), 2.28-2.03 (m, 2H, H-1, H'-1), 1.94-1.55 (m, 4H, CH₂CH₂); * Zuordnung austauschbar.

Verbindung **7II**:

R_F = 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (KBr): ν = 3300 (NH), 1680, 1665 1660 (Lactam-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (s, 1H, NH), 7.48 (d, J = 7 Hz, 1H, H*-7), 7.37-7.22 (m, 6H, H*-10, Ar-H), 7.17, 7.10 (2 t/d, J = 7/~ 2 Hz, 2H, H-8, H-9), 4.76 (mc, 1H, H-11b), 4.52 (d/t, ²J = 10-11 Hz, 1H, H-5), 4.45 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 3.46 (mc, 2H, CH₂-OBenzyl), 3.08-2.94 (m, 1H, H-2**), 2.81 (mc, 2H, H-6, H'-6), 2.76-2.56 (m, 2H, H'-5**, H-1), 2.11-1.89 (m, 1H, H'-1), 1.66, 1.59-1.32 (mc und m, 4H, CH₂CH₂); *, ** Zuordnung austauschbar.

C₂₄H₂₆N₂O₂ (374.5) Ber. C 76.98 H 6.94 N 7.48

Gef. 76.66 7.02 7.62 (**7I**)

76.84 7.04 7.41 (**7II**)

2-(3-Benzyloxypropyl)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indol (8): Eine Lösung von 11.1 g (29.6 mmol) **7** (Diastereomerengemisch) in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff und Eiskühlung portionsweise vorsichtig mit 3.0 g (79 mmol) Lithiumalanat versetzt. Man erhitzt lh unter Rückfluß, läßt abkühlen und zerstört überschüssiges Lithiumalanat durch tropfenweises Zugeben von Ethanol. Man versetzt mit 3 g Natriumsulfat und 20 ml 2N Natriumhydroxidlösung. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und gründlich mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats erhält man 10.5 g (98%) farbloses Öl, das weiter umgesetzt wird.

Für die spektroskopischen Untersuchungen wurden die Lactame **7I** und **7II** getrennt reduziert. Die daraus entstehenden Diastereomeren **8I** und **8II** wurden unmittelbar vor Aufnahme der Spektren über Aluminiumoxid mit Dichlormethan/Ethylacetat 30:1 - 10:1 filtriert.

Verbindung **8I**:

IR (Film): ν = 3410, 3360-3130 (NH), 3050 (arom.C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (bs, 1H, NH), 7.46 (mc, 1H, H*-10), 7.35-7.19 (m, 6H, H*-7, Phenyl-H), 7.16-7.03 (m, 2H, H-8, H-9), 4.47 (s, 2H, OCH₂Phenyl), 4.16 (mc, 1H, H-11b), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OBenzyl), 3.24 (mc, 1H), 3.16-2.85 (m, 3H), 2.69-2.49 (m, 2H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 1H), 1.66-1.41 (m, 4H, CH₂CH₂); *Zuordnung austauschbar.

Verbindung **8II**:

IR (Film): ν = 3410, 3360-3130 (NH), 3050, 3040 (arom.C-H), 2940, 2860 (aliph. C-H) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1H, NH), 7.48 (mc, 1H, H-10*), 7.37-7.20 (m, 6H, H-7*, Ar-H), 7.14, 7.08 (2 t/d, J = 7/~ 2 Hz, 2H, H-8, H-9), 4.45 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.35 (b dd, J = 7-8/6 Hz, 1H, H-11b), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂-OBenzyl), 3.32 (dd, J = 13/4-5 Hz, 1H), 3.0-2.82 (m, 2H), 3.07 (t/d, J = 13/4.5 Hz, 1H), 2.67-2.43 (m, 3H), 2.31 (mc, 1H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.49-1.28 (m, 3H); *Zuordnung austauschbar.

C₂₄H₂₆N₂O₄ (360.5).

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonitril (9):

Variante 1: Eine Mischung aus 390 mg (0.7 mmol) 12, 19 mg (0.06 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid, 3 mg (0.02 mmol) Natriumiodid und 40 ml Toluol wird unter Rückfluß erhitzt und mit 1.5 g (30 mmol) fein pulverisiertem Natriumcyanid versetzt. Nach 4 h Kochen unter Rückfluß wird das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit 1N Salzsäure und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Eindampfen und flash-Chromatographie ($\varnothing = 1$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) werden 166 mg (45%) farbloses Öl mit $R_f = 0.54$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) erhalten.

Variante 2: Eine Lösung von 31 g (86 mmol) 8 in 750 ml Aceton wird mit 94 ml 25proz. wäßriger Natriumcyanidlösung und bei 50°C während 1 h mit 36 ml (0.25 mol) Benzylchloroformiat versetzt. Man dampft im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in 500 ml Dichlormethan auf. Die organische Lösung wird mit Wasser, 1N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 10proz. Ammoniaklösung und Wasser gewaschen. Man dampft ein und reinigt den Rückstand durch flash-Chromatographie ($\varnothing = 7.5$ cm, 3 Säulen, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1). Man erhält 30.5 g farbloses Öl mit $R_f = 0.30$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1). Beim Digerieren mit Cyclohexan fallen 21.2 (47%) farbloser Feststoff aus, der nach Umkristallisieren aus Dichlormethan den Schmp. 125-126°C zeigt.

IR (KBr): $\nu = 3320$ (NH), 2240 (CN), 1680 (Urethan-CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.87, 8.83$ (2s, 1H, NH), 7.52-7.06 (m, 14H, Phenyl-H, Indol-H), 5.36, 5.33, 5.19, 5.14 (4d bzw. 2ABq*, J_{AB} = 12-13 Hz, 2H, COOCH₂C₆H₅), 4.27 (AB, J_{AB} = 12 Hz, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.16 (dd, J = 12/6.5 Hz, H-7), 4.10-3.63 (m, 2H, H-4, H'-2), 3.25-3.02 (m, 2H, CH₂-Obenzyl), 3.01-2.85 (m, 2H, H-2, H'-2), 2.66-2.47 (m, 2H, H'-4, H-2), 2.19-1.86 (m, 2H, H-6, H'-6), 1.52-1.16, 1.15-0.93 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.83 (mc, 1H, H-5); * überlagert.

C₃₃H₃₅N₃O₃ (521.7) Ber. C 75.98 H 6.76 N 8.09

Gef. 76.30 6.93 8.00

Anmerkung: Die Umsetzung von 550 mg (1.52 mmol) 8I führt unter den genannten Bedingungen zu 390 mg (49%) farblosem Rohprodukt, das nach Digerieren mit Cyclohexan den Schmp. 120-124°C zeigt. In analoger Weise ergeben 300 mg (0.83 mmol) 8II 220 mg (51%) farbloses Rohprodukt mit Schmp. 119-122°C. Die Produkte sind im DC und spektroskopisch nicht unterscheidbar.

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

(11): Eine Lösung von 2.8 g (7.8 mmol) 8 (Diastereomerenmischung) in 50 ml Tetrahydrofuran wird mit 5 ml Wasser und 3 g Natriumcarbonat versetzt. Bei 50°C werden unter Rühren während 1 h 2.7 ml (18.9 mmol) Benzylchloroformiat zugetropft. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum ein und versetzt mit 50 ml Ethylacetat. Die organische Lösung wird dreimal mit verdünnter Natronlauge gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie ($\varnothing = 4.5$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Man erhält 1.71 g 11 als farblosen Schaum. Eine Vorfraktion, die als Gemisch anfällt, wird erneut chromatographiert und man erhält weitere 1.44 g (Gesamtausbeute 76%) eines farblosen Schaumes; $R_f = 0.27$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

IR (KBr): $\nu = 3500-3300$ (NH, OH), 1680 (Urethan-CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.45-8.30$ (mehrere s, 1H, NH), 7.56-6.94 (m, 14H, Phenyl-H, Indol-H), 5.3-4.4 (mehrere m, 6H, OCH₂C₆H₅), H-7, H-2, CH₂-Obenzyl), 3.55-0.67 (komplexe m, 15H).

C₃₂H₃₆N₂O₄ (512.7) Ber. C 74.97 H 7.08 N 5.46

Gef. 74.87 7.27 5.28

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

(12): Eine Lösung von 500 mg (0.97 mmol) 11 (Diastereomerenmischung) in 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid wird 30 min auf 40°C erwärmt. Man versetzt mit 10 ml Toluol und dampft im Vakuum ein. Man versetzt erneut mit Toluol und dampft wieder ein (3x). Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 2.5$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) werden 450 mg (84%) farbloser Schaum erhalten, dessen DC (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) zwei Flecken mit $R_f = 0.52$ (12I) und 0.48 (12II) zeigt.

IR (KBr): $\nu = 3340$ (NH), 1740 (Ester-CO), 1710-1680 (Urethan-CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30, 8.23, 8.08, 8.05$ (4 bs, 1H, NH), 7.59-7.02 (m, H-14, Indol-H, Phenyl-H), 6.19, 6.03 (2 mc, 1H, H-7), 5.38-5.03, 4.76 (m und bs, 2H, COOCH₂C₆H₅), 4.54-4.25 (m, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.13-2.15 (komplexe m, 7.5H), 2.15-0.75 (komplexe m und bs*, 10.5H), *2.05 (bs, OCOCH₃).

C₃₄H₃₈N₂O₅ (554.7) Ber. C 73.62 H 6.91 N 5.05

Gef. 73.54 7.14 4.68

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäureamid (13):

(13): Eine Lösung von 5.5 g (10.5 mmol) 9 in 100 ml Ethanol und 10 ml Dichlormethan wird mit 5.5 ml (11 mmol) 2N Natriumhydroxidlösung versetzt. Unter Eiskühlung werden 4.3 ml (21 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Man rührt 15 h bei Raumtemperatur, dampft im Vakuum ein und versetzt den Rückstand mit 50 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 5.5$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) werden aus der Fraktion F₂ 2.1 g farbloses Öl mit $R_f = 0.44$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) erhalten. Eine Vorfraktion F₁ (2.5 g farbloses Öl) zeigt im DC eine zweite Verbindung mit $R_f = 0.66$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1). Nach erneuter Chromatographie der Fraktion F₁ werden weitere 1.3 g 13 (Gesamtausbeute 60%) sowie 1.1 g (18%) Nebenprodukt erhalten. Die Verbindung 13 fällt nach Eindampfen der Lösung als farbloser Schaum an. Das Nebenprodukt zeigt nach Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 140-141°C.

Verbindung 13:

IR (KBr): $\nu = 3500-3200$ (NH), 1720-1660, 1610 (Urethan-CO und Amid-CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.18, 9.06$ (2s, 1H, NH), 7.54-6.99 (m, 14.3 H, Phenyl-H, Indol-H, CONH₂), 8.0, 5.97, 5.39, 5.38, 4.88 (5 bs, 1.7H, CONH₂), 5.50-5.40, 5.12-4.97 (2 m, 2H, COOCH₂C₆H₅), 4.51-3.27 (mehrere m, 5H), 3.27-0.73 (mehrere m, 13 H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, Raumtemperatur): $\delta = 176.03$ (s, CONH₂), 156.84, 156.19 (s, NCOOBz), 138.31, 137.21, 135.63 (3s, C-7a, C-8a), 132.25, 132.21 (2s, C_s, C_s'), 128.67-127.35 (s, C-12a und

mehrere s, Co, o', Cm, m', Cp, p'), 121.49 (d, C-10), 118.99, 117.64, 117.43 (3d, C-11, C-12), 112.55, 111.98 (2s, C-12b), 111.17, 111.08 (2d, C-9), 72.70, 72.65 (2t, OCH₂Ph), 67.16, 67.06 (t, COOCH₂Ph), 69.80 (t, C-3'), 55.19, 50.36 (t, C-2*), 54.91, 51.69 (t, C-4*), 41.88, 41.82 (d, C-7), 33.53, 33.26 (d, C-5), 37.58, 36.73 (t, C-6), 29.77, 29.71 (t, C-1'), 26.68 (t, C-2'), 23.35, 21.89 (t, C-1); Multiplizität aus off-resonance-Spektrum; *Zuordnung austauschbar.
C₃₃H₃₇N₃O₆ (539.7).

Nebenprodukt: 7-Benzoyloxycarbonyl-2,10-dioxo-3-hydroxy-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-1,7-benzodiazacyclododecin-3-carbonsäureamid.

IR (KBr): $\nu = 3400, 3330, 3220$ (NH, OH), 1705 1680 (CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.18$ (bs, 1H, NH*), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.59-7.39 (m, 4H, NH*, Ar-H), 7.38-7.18 (m, 11H, Ar-H), 6.12 (2s bzw. d, J = 3 Hz, 1H, NH*), 5.22-5.01 (m, 3H**, COOCH₂C₆H₅, OH*), 4.36 (bs, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.13-3.46 (m, 3H), 3.38-3.12 (m, 3H), 3.06-2.72 (m, 2H), 2.25 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.77-1.45 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 2H), 1.02 (mc, 1H); *wird mit D₂O teilweise ausgetauscht; **vollständiger D-Austausch; *Zuordnung austauschbar.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 233 K): $\delta = 208.12$ (Aryl-CO), 172.85, 172.80 (CONH₂*), 170.30, 170.16 (NH-CO*), 156.49, 156.22 (NCOOBz), 137.90, 137.79 (C-10a**), 136.08, 135.86 (C-14a**), 133.02, 132.72, 132.65 (C_s, C_s**), 132.02, 128.40, 128.21, 128.35, 128.23, 127.99, 127.76, 127.96, 127.52, 127.47, 127.41, 125.77, 125.58 (Aryl-C: o, m, p; o', m', p'); C-11, C-12, C-13, C-14), 78.06, 77.96 (C-3), 72.60, 72.44 (OCH₂Ph), 69.70 (CH₂OBz), 47.80, 47.70 (C-6), 43.50, 43.70 (C-8), 42.76 (C-9), 38.9, 38.94 (C-4), 32.75 (C-5), 27.30, 27.50 (C-1'), 25.7, 25.65 (C-2'); *,**Zuordnung austauschbar.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 587 (M⁺, 0.5), 496 (0.8), 452 (1), 320 (1.5), 91 (100, C₇H₇⁺)

C₃₃H₃₇N₃O₇ (587.7) Ber. C 67.45 H 6.35 N 7.15

Gef. 67.40 6.40 7.18

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (14):

Variante 1: In eine Lösung von 5.0 g (9.6 mmol) **9** in 30 ml absolutem Dichlormethan und 100 ml absolutem Methanol wird unter Rührung und Feuchtigkeitsausschluss 40 min lang Chlorwasserstoff eingeleitet. Man rührt anschließend 2h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum ein, versetzt mit 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan und rührt 30 min. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie ($\phi = 5.5$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) gereinigt. Man erhält 4.2 g farbloses Öl, das noch geringe Mengen **9** enthält. Durch Umkristallisieren aus Methanol werden 3.65 g (68%) farbloser Feststoff mit Schmp. 124.5-126°C erhalten; $R_f = 0.57$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 20:1).

Variante 2: Eine Lösung von 4.45 g (8.24 mmol) **13** in 100 ml absolutem Methanol wird mit 50 g Amberlyst[®] 15 6d bei 60°C gerührt. Man filtriert die noch warme Lösung und wäscht den Rückstand mit Methanol. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand durch flash-Chromatographie ($\phi = 4.5$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) gereinigt. Aus Methanol werden 3.4 g (74%) farblose Kristalle mit Schmp. 124.5-125.5°C erhalten.

IR (KBr): $\nu = 3310$ (NH), 1740 (Ester-CO), 1700 sh, 1675 (Urethan-CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 295 K): $\delta = 8.77, 8.76$ (2 s, 1H, NH), 7.60-7.05 (m, 14H, Phenyl-H, Indol-H), 5.40, 5.33, 5.20, 5.16 (4d bzw. 2 ABq*, J_{AB} = 12-13 Hz, 2H, COOCH₂C₆H₅), 4.33 (2 AB*, J = 12 Hz, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.09 (mc, 1H, H-7), 4.00 (mc, 1H, H-2), 3.91, 3.75 (2 mc, 1H, H-4), 3.71, 3.70 (2 s, 3H, COOCH₃), 3.24, 3.22 (m, 2H, CH₂-OBenzyl), 3.22, 3.01 (2 mc, 1H, H-1), 2.90 (mc, 1H, H'-2), 2.60-2.55 (m, 2H, H'-4, H'-1), 2.05 (mc, 1H, H'-6), 1.90, 1.82 (2 mc, 1H, H-6), 1.55, 1.30 (2 mc, 2H, H-2'), 1.10 (mc, 2H, H-1'), 0.85 (mc, 1H, H-5); * Signale teilweise überlagert.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 233 K): $\delta = 175.07, 175.05$ (COOCH₃), 156.08, 155.94 (NCOOBz), 137.88, 137.64 (C-8a*), 136.49, 136.4 (C-7a*), 135.25, 135.19 (C_s*), 130.95, 130.74 (C_s*), 128.43-127.06 (Phenyl-C(o, m, p), C-12a*), 121.56 (C-10), 119.03 (C-11), 117.78, 117.59 (C-12), 110.95, 110.90 (C-9), 113.16, 112.59 (C-12b), 69.70, 69.66 (C-3'), 67.17, 67.11 (NCOOCH₂Ph), 72.66, 72.62 (OCH₂Ph), 52.42, 52.40 (COOCH₃), 54.91, 50.28 (C-2), 54.53, 51.37 (C-4), 41.04, 40.96 (C-7), 36.72 (C-6), 33.43, 33.33 (C-5), 29.35 (C-2'), 26.76, 26.72 (C-1'), 22.95, 21.56 (C-1); *Zuordnung austauschbar.

C₃₄H₃₈N₂O₆ (554.7) Ber. C 73.62 H 6.91 N 5.05

Gef. 73.20 7.17 4.93

3-Benzoyloxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäure (16):

Variante 1: Eine Lösung von 1.0 g (2.68 mmol) **15** ¹ in 5 ml 20-prozentiger methanolischer Natriumhydroxidlösung wird 16 h rückfließend gekocht. Man dampft i. Vak. ein, versetzt mit 50 ml Eiswasser und säuert unter Rührung mit konz. Salzsäure an. Nach dreimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten Extrakte 3x mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft i. Vak. unter Rührung ein und erhält 1.0 g (95%) Rohprodukt als farbloses Öl; $R_f = 0.55$ (stark konzentrationsabhängig; Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1).

IR (Film): $\nu = 3400$ (breit, OH), 1730-1670 (CO) cm^{-1} .

Variante 2: Eine Lösung von 620 mg (1.52 mmol) **1b** ¹ in 20 ml 60-prozentigem wäßrigem Ethanol wird nach Zugabe von 400 mg (10 mmol) Natriumhydroxid 45 min zum Sieden erhitzt. Man kühlt ab, dampft i. Vak. ein und arbeitet, wie bei Variante 1 beschrieben, auf. Ausbeute: 590 mg (99%) Öl. Eine Probe des Rohproduktes (335 mg) wird durch flash-Chromatographie ($\phi = 1$ cm; Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Man erhält 265 mg (79%) farbloses Öl; nach Lösen in wenig Methanol kristallisieren 40 mg farbloser Feststoff mit Schmp. 103-107°C (unter Aufschäumen).

Veresterung mit Diazomethan: Eine Probe der ungereinigten Carbonsäure wird in wenig Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an Diazomethan in Ether umgesetzt; man dampft ein und löst in wenig Dichlormethan. Das DC (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) zeigt neben Spuren polarer Verunreinigungen den Methylester **1b** (Vergl. mit authentischer Probe).

1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäure (17): Eine mit Stickstoff gesättigte Lösung von 840 mg (2.1 mmol) **16** (Rohprodukt) in Isopropanol/Methanol 3:1 wird bei 40°C 3.5 h an Pd/Aktivkohle (10-proz.) unter Rühren hydriert. Man filtriert, wäscht den Katalysator gründlich

mit dest. Wasser und Methanol und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Wasser/Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und noch 3x mit dest. Wasser gewaschen. Die Waschphasen werden vereinigt, im Ölpumpenvakuum eingedampft und man erhält 350 mg (50%) honiggelben Schaum; $R_f = 0.23$ (Kieselgel, n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5, obere Phase). **3-Benzoyloxycarbonyl-7-pentafluorphenyloxycarbonyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol (18)**: In eine Lösung von 1.0 g (frisch hergestelltes Rohprodukt, 2.5 mmol) **16** in 10 ml absol. Ethylacetat werden unter Eiskühlung 540 mg (2.6 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 460 mg (2.5 mmol) Pentafluorphenol gegeben. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2 h. Die Reaktionslösung wird filtriert, der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat im Vak. eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 2$ cm; Gradient Cyclohexan-Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) erhält man 1.4 g (96%) farblosen, festen Schaum; $R_f = 0.53$ (Cyclohexan/Ethylacetat 85:15). IR (KBr): $\nu = 3440, 3340$ (NH), 1785 (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO), 1520 cm^{-1} (CF=CF). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.82-1.05$ (m, 1H, H-5), 1.28-1.50 (m, 1H, H'-5), 2.04-2.44 (m, 2H, H-6), 2.59-2.82 (m, 2H), 2.96-3.35 (m, 2H), 3.98-4.28 (m, 2H), 4.44 (mc, 1H, H-7), 5.12-5.45 (4 d bzw. 2ABq*, $J_{AB} = 12$ Hz, 2H, COOCH₂Ph), 7.06-7.62 (m, 9H, arom.H), 8.53 (s, 1H, N_H). $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$ (558.5) Ber. C 62.37 H 4.15 N 5.02 Gef. 62.22 H 4.08 N 4.96

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäurepentafluorphenylester (21): Eine Lösung von 3.65 g (6.58 mmol) **14** in 50 ml 60proz. wäßrigem Ethanol wird mit 4.1 g (0.1 mol) Natriumhydroxid versetzt und 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt im Vakuum ein und versetzt den Rückstand mit 100 ml Biswasser und 100 ml Ethylacetat. Die wäßrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Es verbleiben 3.4 g (95%) **20** mit $R_f = 0.77$ (Kieselgel, Ethylacetat), das weiter umgesetzt wird. Die rohe Carbonsäure **20** (3.4 g, ca. 6.2 mmol) wird in 50 ml Ethylacetat gelöst und mit 1.2 g (6.51 mmol) Pentafluorphenol versetzt. Unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß wird eine Lösung von 1.35 g (5.54 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Ethylacetat zugegeben. Man rührt 2.5 h bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 4$ cm, Dichlormethan) werden 3.14 g (67%) farbloser Feststoff mit Schmp. 165-166°C erhalten; $R_f = 0.39$ (Kieselgel, Dichlormethan). IR (KBr): $\nu = 3370$ (NH), 1785 (Ester-CO), 1685 (Urethan-CO), 1520 (CF=CF) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.46$ (s, 1H, NH), 7.60-7.08 (m, 14H, Phenyl-H, Indol-H), 5.41, 5.32, 5.18, 5.17 (4 d bzw. 2 ABq*, $J_{AB} = 12-13$ Hz, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.49 (mc, 1H, H-7), 4.30 (AB, $J_{AB} = 12$ Hz, 2H, OCH₂Phenyl), 4.23-3.69 (m, 2H), 3.36-2.93 (m, 4H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.23-1.94 (m, 2H), 1.53, 1.32, 1.16 (3 mc, 4H, CH₂CH₂), 0.95 (mc, 1H, H-5); *Signale überlagert. $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ (706.7) Ber. C 66.28 H 4.99 N 3.96 Gef. 66.33 5.23 4.19

5-(3-Benzoyloxypropyl)-3,7-methano-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-13-on (22) und **5-(3-Hydroxypropyl)-3,7-methano-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-13-on (23)**: Variante 1: Eine Lösung von 1.0 g (1.4 mmol) **21** in 60 ml absolutem Ethylacetat wird bei 30-35°C mit 0.5 g 10proz. Pd/Aktivkohle 24h unter Einleiten von Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch flash-Chromatographie ($\varnothing = 2$ cm) gereinigt. Zunächst wird mit Dichlormethan/Ethylacetat 8:1 Pentafluorphenol eluiert. Mit Ethylacetat werden 169 mg (30%) **22** ($R_f = 0.30$, Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 8:1) und mit Ethylacetat/Ethanol 10:1 238 mg (56%) **23** ($R_f = 0.55$, Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 10:1) als farblose Öle eluiert.

Verbindung **22**: IR (Film): $\nu = 3300$ (NH), 1695, 1685 (Lactam-CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.64$ (s, 1H, NH), 7.44-7.00 (m, 9H, Phenyl-H, Indol-H), 4.45 (s, 2H, OCH₂Phenyl), 4.35-4.20 (m, 1H, H-2), 3.90 (dd, $J = 9/2$ Hz, 1H, H-7), 3.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-3'), 3.27-2.84 (m, 5H, H-1, H'-1, H-4, H'-4, H'-2), 2.20 (mc, 1H, H-6), 1.79 (mc, 1H, H-5), 1.66-1.41 (m, 3H, H'-6, H-2'), 1.33-1.14 (m, 2H, H-1'). Variante 2: Eine Lösung von 1.0 g (1.42 mmol) **21** in 70 ml absolutem Ethylacetat wird unter Zusatz von 0.5 g 10proz. Pd/Aktivkohle 24 h bei 40-50°C in der Schüttelbirne hydriert. Man filtriert, wäscht den Katalysator mit Ethylacetat und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 2$ cm, Ethylacetat/Ethanol 10:1) werden 310 mg (73%) **23** als farbloser Schaum erhalten.

Verbindung **23**: IR (KBr): $\nu = 3400$ (NH), 3660-3150 (OH), 1680 (Lactam-CO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.45$ (s, 1H, NH), 7.43 (dd, $J(9,11) = 7.5$ Hz, $J(9,11) < 2$ Hz, 1H, H-9), 7.23 (dd, $J(11,12) = 8$ Hz, $J(10,12) < 2$ Hz, 1H, H-12), 7.13, 7.08 (2 mc, 2H, H-11, H-10), 4.31 (mc, 1H, H-2), 3.99 (dd, $J(6,7) = 9$ Hz, $J(6',7) < 1$ Hz, 1H, H-7), 3.57 (t/d, $J = 6/2$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.3-3.1 (m, 3H, H-1, H-2, H'-2), 3.10 (mc, $^2J \sim 12$ Hz, $J(4',5) = 2$ Hz, $J(4',6) \sim 2$ Hz, 1H, H'-4), 3.02 (dd, $^2J = 12$ Hz, $J(4,5) = 11$ Hz, 1H, H-4), 2.37 (mc, $^2J = 13$ Hz, $J(4',6) = 2$ Hz, $J(6,7) = 9$ Hz, $J(5,6) = 7$ Hz, 1H, H-6), 1.86 (mc, $J(4',5) = 2$ Hz, $J(5,6) = 7$ Hz, $J(5,6') = 12$ Hz, $J(4,5) = 11$ Hz, 1H, H-5), 1.59 (dd, $^2J = 13$ Hz, $J(6',7) < 1$ Hz, 1H, H'-6), 1.50, 1.26 (2 mc, 4H, CH₂CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 184.45$ (s, N-CO), 135.47 (s, C-8a), 132.96 (C-7a), 128.88 (s, C-12a), 122.12, 119.31, 118.28 (3 d, C-10, C-11, C-12), 108.05 (s, C-12b), 62.38 (t, C-3'), 53.27 (dd, C-4), 51.87 (dd, C-2), 47.36 (d, C-7), 34.25 (d, C-6), 33.68 (d, C-5), 29.88 (d, C-1'), 29.77 (d, C-2'), 21.63 (t, C-1); Multiplizität aus off-resonance-Spektrum. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (298.4).

5-(3-Acetoxypropyl)-3,7-methano-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-13-on (24): Eine Mischung von 450 mg (1.5 mmol) **23**, 10 ml Dichlormethan, 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid wird 1h auf 50°C erwärmt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit 5 ml Toluol und engt erneut ein. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie ($\varnothing = 1$ cm, Laufmittelgradient Dichlormethan/Ethylacetat 10:1-4:1) gereinigt. Aus Methylacetat werden 400 mg (78%) farblose Kristalle mit Schmp. 159-160°C erhalten; $R_f = 0.41$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 8:1). IR (KBr): $\nu = 3280$ (NH), 1730 (Ester-CO), 1680 (Lactam-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.62 (s, 1H, NH), 7.42 (mc, 1H, H-9), 7.22-7.03 (m, 3H, H-12, H-11, H-10), 4.32 (mc, 1H, H-2), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 3.88 (bd, J = 9 Hz, 1H, H-7), 3.33-3.00 (m, 5H, H-2, H'-2, H-4, H'-4, H-1), 2.33 (mc, 1H, H-6), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3), 1.85 (mc, 1H, H-5), 1.64-1.48 (m, 3H, H'-6, H-2'), 1.23 (mc, 2H, H-1').

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (340.4) Ber. C 70.57 H 7.11 N 8.23

Gef. 70.45 7.14 8.18

5-(3-Hydroxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (25): Eine Lösung von 3.8 g (6.85 mmol) 14 in 150 ml absolutem Isopropanol und 50 ml Ethylacetat wird mit 1.0 g 10proz. Pd/Aktivkohle versetzt und unter Einleiten von Wasserstoff etwa 15 h bei 40-50°C gerührt. Man versetzt mit weiteren 350 mg Katalysator und 10 ml Essigsäure und hydriert weitere 15 h. Nach 9 h werden weitere 200 mg Katalysator zugegeben. Der Katalysator wird abfiltriert, mit Ethylacetat und Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit 2N Natronlauge gewaschen. Das nach Eindampfen der Lösung erhaltene braune Öl (2.2 g, ca. 97%) wird weiter umgesetzt.

IR (Film): ν = 3700-3100 (NH, OH), 1725 (Ester-CO) cm^{-1} .

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-hydroxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (26): Ein Gemisch aus 2.2 g (ca. 6.6 mmol) rohem 25, 100 ml Dichlormethan und 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird portionsweise unter Rühren mit 1.1 ml (7.7 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Nach 2h werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft. Nach flash-Chromatographie (ϕ = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 200 ml 30:1, dann 2:1) werden 2.5 g (78%, bezogen auf 14) farbloser Schaum mit R_f = 0.51 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) erhalten.

IR (KBr): ν = 3700-3150 (NH, OH), 1735 (Ester-CO), 1700-1680 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.80, 8.77 (2 s, 1H, NH), 7.55-7.04 (m, 9H, Phenyl-H, Indol-H), 5.42-5.28, 5.22-5.10 (2 m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.18-3.50 (mehrere m, 5H), 3.38 (mc, 2H), 3.32-2.88 (m, 2H), 2.74-2.51 (m, 2H), 2.13-1.58 (m, 4H), 1.52-0.97 (m, 5H), 0.85 (mc, 5H).

MS (DCI, 170 eV, Methan): m/z = 465 (MH^+).

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. 464.2311 Gef. 464.2325 (massenspektrometrisch).

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-methansulfonyloxypropyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (27): Ein Gemisch aus 2.9 g (6.24 mmol) 26, 50 ml absolutem Dichlormethan und 1.3 ml (9.3 mmol) Triethylamin wird unter Eiskühlung, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren mit 0.58 ml (7.5 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 15 h bei Raumtemperatur, wäscht die Reaktionslösung mit halbkonzentrierter Salzsäure, 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und dampft ein. Nach Reinigung des Rückstands durch flash-Chromatographie (ϕ = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1-15:1) werden 2.45 g (72%) farbloser Schaum erhalten; R_f = 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (KBr): ν = 3400 (NH), 1740 (Ester-CO), 1700 (Urethan-CO) 1355, 1175 (OSO_2) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.75, 8.72 (2 s, 1H, NH), 7.55-7.27 (m, 7H, H-9, H-12, Phenyl-H), 7.20-7.04 (m, 2H, H-10, H-11), 5.39, 5.34, 5.19, 5.16 (4 d bzw. 2 ABq^* , J_{AB} = 12-13 Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.19-3.64 (m, 5H), 3.71 (bs, 3H, COOCH_3), 3.30-2.89 (m, 2H), 2.76 (bs, 3H, OSO_2CH_3), 2.65 (mc, 2H), 2.09-1.75 (m, 2H, H-6), 1.74-1.32, 1.25-1.06 (2 m, 4H, CH_2CH_2), 0.88 (mc, 1H, H-5); *Signale überlagert.

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (542.7).

3,7-Methano-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester; "(*)-16-Methoxycarbonyl-20-deethyl-15,20-dihydroclevamin" (28): In eine Mischung von 1.0 g (1.64 mmol) 27, 50 ml Isopropanol, 15 ml Ethylacetat, 0.38 ml Triethylamin und 500 mg 10proz.

Pd/Aktivkohle wird bei 40-50°C 4h Wasserstoff eingeleitet. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand an einer Aluminiumoxidsäule (20x2 cm, Aktivität II-III) mit Dichlormethan/Ethylacetat (15:1) chromatographiert. Es werden 110 mg (20%) leicht bräunliches Öl erhalten, das sich beim Aufbewahren bei -20°C langsam zersetzt; R_f = 0.66 (Al_2O_3 , Dichlormethan/Ethylacetat 8:1).

IR (Film): ν = 3250 (NH), 1740 (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.74 (bs, 1H, NH), 7.50, 7.32 (2d*, J = 7-8 Hz, 2H, H-11, H-14), 7.14, 7.08 (2 t, J = 7-8 Hz, 2H, H-12, H-13), 5.49 (dd, J = 12/6 Hz, 1H, H-9), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.37 (d/dd, J = 13-14/4/3 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14-15/3-4 Hz, 1H), 2.77-2.46 (m, 3H), 2.3-1.95 (m, 2H), 1.74 (mc, 1H), 1.33-0.8 (m, 5H), 0.68 (t?, 2H); *mit Feinaufspaltung.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (312.4).

5-(3-Benzoyloxypropyl)-12b-chloro-3,7-methano-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahydroazonino[5,4-b]indol-13-on (29a): Eine Lösung von 160 mg (0.41 mmol) 22 in 10 ml absolutem Dichlormethan wird unter Eiskühlung und Rühren mit 0.60 ml (0.4 mmol) einer 0.7 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan und mit 0.055 ml (0.4 mmol) Triethylamin versetzt. Man rührt 30 min und läßt dabei die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen. Man wäscht die Lösung dreimal mit Eiswasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie (ϕ = 1 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 8:1) werden 160 mg (92%) 29a als farbloses Öl erhalten; R_f = 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 8:1)

IR (Film): ν = 1730 (CO), 1565 (C=N) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 (d, J = 7 Hz, 1H, H-9 oder H-12), 7.23-7.14 (m, 8H, Indol-H, Phenyl-H), 4.50-4.34 (m, 3H, H-1, $\text{OCH}_2\text{-Phenyl}$), 3.84 (d, J = 8 Hz, 1H, H-7), 3.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-Benzyl}$), 3.17 (dd, J = 14/5 Hz, 1H, H'-1), 2.81 (bd, J = 8-10 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 10-11 Hz, 1H), 2.63-2.22 (m, 4H), 1.80 (mc, 1H, H-5), 1.54, 1.37 (2 mc 4H, CH_2CH_2).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (423.0).

5-(3-Acetoxypropyl)-12b-chloro-3,7-methano-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahydroazonino[5,4-b]indol-13-on (29c): Eine Lösung von 74 mg (0.21 mmol) 24 in 5 ml absolutem Dichlormethan wird unter Eiskühlung und Rühren mit 0.031 ml (0.22 mmol) Triethylamin und 0.31 ml (0.21 mmol) einer 0.67 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan versetzt und 30 min gerührt. Die so erhaltene Lösung wird für die nachfolgende Umsetzung verwendet.

Versuch zur Kupplung des Chlorindolenins 29c mit 32: Die frisch hergestellte Lösung des Chlorindolenins 29c wird unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß mit 32 mg (0.21 mmol) 32 und 0.022 ml (0.4 mmol) Bortrifluorid-Diethyletherat versetzt. Nach 20 h Kochen unter Rückfluß wird die Reaktionsmischung mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 1$ cm, Laufmittelgradient Dichlormethan-Ethylacetat 30:1-4:1) werden 70 mg (95%) farbloses Öl erhalten, das im DC und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit 29c identisch ist.

IR (Film): $\nu = 1740$ sh (Ester-CO), 1725 (Lactam-CO) 1665 (C=N) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-9 oder H-12), 4.51 (mc, 1H, H-1), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$), 3.93 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-7), 3.27 (dd, $J = 14/5$ Hz, 1H, H'-1), 2.91 (bd, $J = 8-10$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 10-11$ Hz, 1H), 2.72-2.32 (m, 4H), 2.05 (s, 3H, OCOCCH_3), 1.89 (mc, 1H, H-5), 1.63, 1.42 (2 mc, 4H, CH_2CH_2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (374.9).

3-Benzoyloxycarbonyl-7-methoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (33) und

3-Benzoyloxycarbonyl-7-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (34):

Variante 1: Umsetzung in methanolischer Chlorwasserstofflösung.

Eine Lösung von 244 mg (0.6 mmol) 1b¹ in 3 ml absolutem Dichlormethan wird auf -20°C gekühlt und mit 0.084 ml (0.6 mmol) Triethylamin versetzt. Unter Stickstoff werden 13 ml (0.65 mmol) einer 0.05 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung (in Tetrachlormethan) zugegossen. Man rührt 10 min bei 0°C , wäscht die Lösung dreimal mit Eiswasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Ölpumpenvakuum unter Eiskühlung ein. Man erhält 260 mg (quantitativ) Chlorindolenin 31 als farblosen Schaum mit $R_f = 0.35$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1). Dieser wird unter Eiskühlung in 5 ml 1.5proz. methanolischer Chlorwasserstofflösung gelöst und mit 90 mg (0.6 mmol) 32 versetzt. Man rührt 1h bei 0°C und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 1$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) werden 320 mg eines hellgelben Öles erhalten, das im DC (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) zwei Flecken mit $R_f = 0.49$ und 0.30 zeigt. Nach erneuter flash-Chromatographie ($\varnothing = 1.5$ cm, Laufmittelgradient Cyclohexan/Ethylacetat 70:30-85:15) werden 172 mg (66%) 33 als farbloser Feststoff mit Schmp. $170-172^\circ\text{C}$ ($R_f = 0.49$) und 10 mg (3%) 34 als farbloser Schaum ($R_f = 0.33$ jeweils Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) erhalten.

Verbindung 33:

IR (KBr): $\nu = 3430$ (NH), 1740 (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO), 1240 (OCH_3) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.90$ (bs, 1H, NH), 7.52-7.03 (m, 9H, Phenyl-H, Indol-H), 5.24-5.03 (m, 2H, COOCH_2 Phenyl), 4.46, 4.25 (2 mc, 1H), 3.67 (s, 3H, COOCH_3), 3.46-2.94 (m, 4H), 3.39, 3.37 (2s, 3H, OCH_3), 2.94-2.70 (m, 1H), 2.59 (mc, 1H), 2.38 1.84 (m, 2H), 1.45 (mc, 1H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (436.5) Ber. C 68.79 H 6.47 N 6.42

Gef. 68.57 6.49 6.38

Variante 2: Umsetzung in Gegenwart von Silbertetrafluoroborat.

Eine Lösung von 290 mg (0.7 mmol) 1b¹ in 5 ml absolutem Dichlormethan wird bei 0°C mit 0.10 ml (0.71 mmol) Triethylamin und 5 ml einer 0.14 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung (in Tetrachlormethan) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend gibt man 100 mg (0.7 mmol) 32 und eine Lösung von 140 mg (0.72 mmol) Silbertetrafluoroborat in 2 ml Acetonitril zu. Unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur wird 1.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Nach zweimaliger flash-Chromatographie ($\varnothing = 1.5$ cm, a) Laufmittelgradient Dichlormethan/Ethylacetat 30:1-15:1; b) Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) werden 340 mg (82%) farbloser Schaum mit $R_f = 0.33$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) erhalten.

IR (KBr): $\nu = 3440$ (NH), 1730 (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49-6.91$ (m, 11H, Indol-H, NH, Phenyl-H, H'-6), 6.32-6.13 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.31-5.02 (m, 2H, COOCH_2 Phenyl), 3.82-3.56 (m, 6H, COOCH_3 , Ar- OCH_3), 3.6-2.5 (breite m, 7-8H), 2.93 (bs, 6H, N- CH_3), 1.64 (mc, 2-3H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 555 (M^+ , 4), 496 ($M-\text{COOCH}_3$, 4), 211 (7), 164 (20), 151 (7), 144 (8), 130 (4), 91 (C_7H_7^+ , 100).

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ (555.7).

Variante 3: Umsetzung in Gegenwart von Bortrifluorid-Diethyletherat.

Eine Lösung von 250 mg (0.61 mmol) 1b¹ in 5 ml absolutem Dichlormethan wird bei 0°C unter Rühren mit 3 ml (0.63 mmol) einer 0.2 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan versetzt. Nach 10 min werden 95 mg (0.63 mmol) 32 und 0.19 ml (1.5 mmol) Bortrifluorid-Diethyletherat zugegeben und 1 h rückfließend gekocht. Nach Abkühlen gibt man 2 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu und rührt 30 min. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach flash-Chromatographie unter den oben genannten Bedingungen werden 185 mg (55%) 34 als farbloses Öl erhalten.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-7-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-

1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (36): Eine Lösung von 4.0 g (7.2 mmol) 14 in 100 ml absolutem Dichlormethan wird bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1.0 ml (7.2 mmol) Triethylamin und langsam mit einer 0.6-0.7 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan versetzt. Nach Zugabe von 11 ml der Lösung ist im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar und 35 als einheitliches Reaktionsprodukt entstanden; $R_f = 0.49$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 20:1). Man gibt 1.1 g (7.2 mmol) 32 und bei 60°C eine Lösung von 1.4 g (7.2 mmol) Silbertetrafluoroborat in 10 ml absolutem Acetonitril zu. Es fällt spontan Silberchlorid aus. Man erhitzt 1h unter Rückfluß, filtriert, wäscht das Filtrat zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung und dampft ein. Nach flash-Chromatographie ($\varnothing = 5.5$ cm, Laufmittelgradient Dichlormethan/Ethylacetat 30:1-15:1) werden 4.6 g (90%) farbloses Öl erhalten; $R_f = 0.51$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 20:1).

IR (Film): $\nu = 3450$ (breit, NH), 1740 sh, 1695 (CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.60, 9.35 (2 bs, 1H, NH), 7.46-6.91 (m, 15.3H, Ar-H), 6.22, 6.11 (2 m, 1.7H, Ar-H), 5.16-4.14 (mehrere m, 4H, OCH₂-Phenyl), 3.97-2.70 (mehrere m, 8H), 3.65 (bs, 6H, OCH₃), 2.87 (bs, 6H, N(CH₃)₂), 2.34-1.23 (mehrere m, 7H).
MS (170 eV), a) DCI-Ammoniak: m/z = 721 (MNH⁺), 704 (MH⁺), 703 (M⁺), 570, 569, 419, 315, 169, 152 (100%), 138, 125, 106; b) DCI-Isobutan: m/z = 704 (MH⁺), 553, 303, 208, 190, 152 (100%), 138, 113. C₄₃H₄₉N₃O₆ (703.9).

5-(3-Hydroxypropyl)-7-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-azonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (37): In eine Lösung von 4.6 g (6.5 mmol) **36** in 30 ml absolutem Ethylacetat, 200 ml Isopropanol und 20 ml Eisessig wird nach Zugabe von 2.0 g 10proz. Pd/Aktivkohle bei 50°C Wasserstoff eingeleitet. Man rührt 15 h unter Wasserstoffatmosphäre. Man gibt 300 mg Katalysator zu und hydriert weitere 5h. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat und dampft das Filtrat ein. Restliche Essigsäure wird unter mehrfacher Zugabe von Toluol abgedampft. Der ölige Rückstand wird weiter umgesetzt.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-hydroxypropyl)-7-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (38): Zu einer Lösung des rohen **37** (ca. 6 mmol) in 100 ml Dichlormethan gibt man 50 ml gesättigte Kaliumcarbonatlösung und anschließend unter Rühren 1.0 ml (7 mmol) Benzylchloroformiat. Nach 2h werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und eingedampft. Nach Reinigung durch flash-Chromatographie (Ø = 5.5 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 3:1-3:2) werden 2.6 g (65%, bezogen auf **36**) farbloses Öl erhalten; R_f = 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1).

IR (Film): ν = 3450 (NH, OH), 1730 (Ester-CO), 1690 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.52, 9.26 (2 bs, 1H, NH), 7.42-6.86 (m, 10.2 H, Ar-H), 6.27-6.07 (m, 1.8H, Ar-H), 5.16-4.06 (mehrere m, 2H, COOCH₂Phenyl), 3.91-3.39 (m, 6H), 3.70, 3.65, 3.61 (3 bs, 6H, OCH₃), 3.39-2.55 (m, 6H), 2.58 (bs, 6H, N(CH₃)₂), 2.31-0.74 (mehrere m, 8H).

MS (170 eV, DCI-Isobutan): m/z = 614 (MH⁺), 613 (M⁺), 480, 463, 257, 255, 236, 225, 152, 107 (100%), 91.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-methansulfonyloxypropyl)-7-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (39):

Variante 1: Eine Lösung von 2.6 g (4.2 mmol) **38** in 50 ml absolutem Dichlormethan wird bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.64 ml (6.3 mmol) Triethylamin und 0.775 ml (4.6 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 5h werden weitere 0.30 ml (1.8 mmol) Sulfonsäurechlorid zugegeben. Man rührt 15h bei -20°C, schüttelt die Lösung mit halbkonzentrierter Salzsäure und 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus und dampft ein. Nach flash-Chromatographie (Ø = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 20:1-10:1) werden 2.5 g (87%) farbloser Schaum erhalten; R_f = 0.29 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (KBr): ν = 3400 (NH), 1730 (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.54, 9.28 (2 bs, 1H, NH), 7.43-6.92, 6.27-6.09 (m, 12H, Ar-H), 5.15-4.81, 4.49 (m bzw. mc, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.29-3.50, 3.36-2.74 (m, 8H), 3.75, 3.70, 3.65 (3 bs, 6H, OCH₃), 2.93, 2.88 (2-3 bs, 9H, OSO₂CH₃, N(CH₃)₂), 2.36-1.24 (mehrere m, 7H).

C₃₇H₄₅N₃O₈S (691.8).

Variante 2: Chlorindolenin-Kupplung des Mesylates **27**. Eine Lösung von 1.35 g (2.48 mmol) **27** in 25 ml absolutem Dichlormethan und 0.35 ml (2.5 mmol) Triethylamin wird bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluß mit einer 0.5 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan portionsweise versetzt. Nach Zugabe von 4.9 ml der Lösung ist im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Es ist ein einheitliches Reaktionsprodukt **42** mit R_f = 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) entstanden. Man gibt anschließend 370 mg (2.44 mmol) **32** und 0.60 ml (4.9 mmol) Bortri-fluorid-Diethyletherat zu. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und 30 min unter Rückfluß, versetzt nach Abkühlen mit 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und rührt 15 min. Die organische Phase wird abgetrennt und eingedampft. Nach flash-Chromatographie wie bei Variante 1 werden 1.2 g (80%) farbloser Schaum erhalten.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-p-toluolsulfonyloxypropyl)-7-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroazonino[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester (40): Zu einer Lösung von 590 mg (0.96 mmol) **38** in 10 ml absolutem Dichlormethan und 0.31 ml Pyridin läßt man unter Kühlung und Rühren eine Lösung von 200 mg (1.05 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 5 ml absolutem Dichlormethan tropfen. Man rührt 3 h bei Raumtemperatur, wäscht die Reaktionslösung mit halbkonzentrierter Salzsäure und 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dampft ein. Nach flash-Chromatographie (Ø = 2 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1-15:1) werden 500 mg (68%) farbloser Schaum erhalten; R_f = 0.62 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (KBr): ν = 3430 (NH), 1730 (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.57, 9.31 (2 bs, 1H, NH), 7.79-7.65 (m, 2H, OSO₂-o-ständig), 7.41-6.92 (m, 12.4H, Ar-H), 6.27-6.07 (m, 1.6H, Ar-H), 5.14-4.10 (mehrere m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.05-3.43 (m, 2H), 3.72, 3.67, 3.66, 3.60 (4 bs, 6H, OCH₃), 3.29-2.56 (m, 6H), 2.88 (bs, 6H, N(CH₃)₂), 2.44-1.11 (mehrere m, 7H), 2.36 (bs, 3H, CH₃). C₄₃H₄₉N₃O₈S (767.9).

9-(4-Dimethylamino-2-methoxyphenyl)-3,7-methano-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacyclo-undecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester (41):

Variante 1: Eine Lösung von 580 mg (0.84 mmol) **39** in 30 ml Isopropanol/Tetrahydrofuran (3:1) wird in Gegenwart von 1.0 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat und 200 mg 10proz. Pd/Aktivkohle 1.5 h bei 40-50°C unter Einleiten von Wasserstoff hydriert. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Ethylacetat 15:1 über eine Aluminiumoxidsäule (2.5 x 30 cm) filtriert. Man erhält 260 mg (67%) farbloses Öl, das sich rasch bräunlich verfärbt; R_f = 0.31 (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (Film): ν = 3450 (NH), 1735 (Ester-CO), cm⁻¹.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 9.07 (s, 1H, NH), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H, H-11), 7.31 (d, J = 8-9 Hz, 1H, H-6'), 7.22 (dd, J = 8/1-2 Hz, H-14), 7.07, 6.98 (2 t/d, J = 8/1-2 Hz, 2H, H-12, H-13), 6.29 (dd, J = 9/2-3 Hz, 1H, H-5'), 6.18 (d, J = 2-3 Hz, 1H, H-3'), 4.05 (bt, J = 12-13 Hz, 1H, H-8), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 3.75 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.26-2.91 (m, 7H, H-1, H'-1, H-2, H'-2, H-4, H'-4,

H'-15), 2.87 (s, 6H, NCH₃), 2.76 (bd, J = 13 Hz, 1H, H-15)), 2.13 (dd, J = 12-13/1-2 Hz, 1H, H'-8), 1.87 (mc, 1H, H-6), 1.75-1.58 (m, 3H, H'-5, H-7, H'-6), 1.40 (mc, 1H, H-5).
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.62 (s, CO), 155.66 (s, C-2'), 150.52 (s, C-4'), 134.67 (s, C-11a), 134.39 (s, C-9a), 128.24 (s, C-14a), 126.37 (d, C-6'), 123.37 (s, C-1'), 121.19 (d, C-13), 118.16 (d, C-12), 117.92 (d, C-14), 111.11 (s, C-14b), 110.32 (d, C-11), 105.64 (d, C-5'), 97.05 (d, C-3'), 55.92 (t, C-4), 55.75 (q, ArOCH₃), 53.55 (t, C-2), 52.23 (s, C-9), 52.00 (q, COOCH₃), 48.28 (t, C-15), 40.46 (q, NCH₃), 37.91 (t, C-8), 31.98 (t, C-6), 30.89 (d, C-7), 28.65 (t, C-1), 22.06 (t, C-5).
 MS (170 eV, DCI-Isobutan): m/z (%) = 462 (MH⁺, 30), 461 (M⁺, 17), 460 (M-H, 18), 152 (100).
 C₂₈H₃₅N₃O₃ (461.6).

Variante 2: Eine Lösung von 390 mg (0.51 mmol) **40** in 40 ml Isopropanol/Ethylacetat (10:1) wird nach Zugabe von 600 mg fein gepulvertem Natriumcarbonat und 150 mg 10proz. Pd/Aktivkohle 20 h bei Raumtemperatur hydriert. Man verfährt weiter wie bei Variante 1 und erhält 85 mg (36%) **41** als farbloses Öl.

Überführung in das Hydrochlorid **41** × HCl: Eine Lösung von 260 mg (0.56 mmol) **41** in 5 ml absolutem Methanol wird unter Eiskühlung mit 0.050 ml (0.7 mmol) Acetylchlorid versetzt. Man dampft im Vakuum ein und digeriert den Rückstand mit Aceton. Dabei fallen 200 mg (71%) farbloser Feststoff mit Schmp. 219-221°C aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol werden 70 mg farbloser Feststoff mit Schmp. 235-236°C erhalten.

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

LITERATUR

1. Mitteilung II. siehe vorangehenden Artikel in diesem Heft.
2. G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Helv.Chim.Acta* **69**, 438 (1986).
- 2a. Bei Diastereomeregemischen werden den einzelnen Komponenten, wenn nicht anders angegeben, nach steigender Polarität römische Ziffern zugeordnet. "I" steht also stets für das Diastereomere mit dem höchsten R_f-Wert.
3. 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).
4. a) J. Harley-Mason, Atta-ur-Rahman, J.A. Beisler, *J.C.S.Chem.Comm.* **1966**, 743.
 b) Atta-ur-Rahman, J.A. Beisler, J. Harley-Mason, *Tetrahedron* **36**, 1063 (1980).
5. A. Takamizawa, T. Iwata, S. Matsumoto, *Chem.Pharm.Bull.* **25**, 2900 (1977).
 R.A. Raphael, C.M. Roxburgh, *J.Chem.Soc.* **1955**, 3405.
6. M.J. Calverley, J. Harley-Mason, S.A. Quarrie, P.D. Edwards, *Tetrahedron* **37**, 1547 (1981).
7. C.U. Priester, Dissertation Universität Freiburg, 1985; Publikation in Vorbereitung.
- 7a. Alle von uns synthetisierten Verbindungen sind racemisch. Zum besseren Verständnis beziehen sich Text und Formelzeichnungen jeweils nur auf das Enantiomere mit der Vinblastin-analogen Konfiguration an C(14) ²¹.
8. W.E. Rosen, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 481.
9. E. Wenkert, B. Wickberg, *J.Am.Chem.Soc.* **87**, 1580 (1965), *ibid.* **84**, 4914 (1962).
10. H.H. Wasserman, M.B. Floyd, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2009.
11. W.J. Greenlee, E.D. Thorsett, *J.Org.Chem.* **46**, 5351 (1981).
12. R.J. Sundberg in: *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, London, 1970, S.178.
13. G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew.Chemie* **90**, 602 (1978); *Angew.Chemie Internat.Edit.* **17**, 569 (1978).
14. L. Kisfaludy, I. Schön, T. Szirtes, O. Nyéki, M. Löw, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1785.
15. a) J.P. Kutney, W.J. Cretney, P. LeQuesne, B. McKague, E. Pears, *J.Am.Chem.Soc.* **92**, 1712 (1970).
 b) J.P. Kutney, F. Bylsma, *Helv.Chim.Acta* **58**, 1672 (1975).
16. M.K. Kuehne, C.L. Kirkemo, T.H. Matsko, J.C. Bohnert, *J.Org.Chem.* **45**, 3259 (1980).
17. J.P. Kutney, J. Beck, F. Bylsma, J. Cook, W.J. Cretney, K. Fuji, R. Imhof, A.M. Treasurywala, *Helv.Chim.Acta* **58**, 1690 (1975).
18. N. Kunesch, P.L. Vaucamps, A. Cavé, J. Poisson, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5073.
19. E. Wenkert, E.W. Hagaman, N.-Yi Wang, G.E. Gutowski, J.C. Miller, *Heterocycles* **15**, 255 (1981).
20. W.C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **37**, 3981 (1981) und dort angeg. Lit.
21. Numerierung nach: J. Le Men, W.I. Taylor, *Experientia* **21**, 508 (1965).
22. Siehe nachfolgende Mitteilung.
23. D.F. Taber, *J.Org. Chem.* **47**, 1351 (1982).