

EINE NEUE SYNTHESE VON VINBLASTIN-DERIVATEN IV ¹.
SYNTHESE VON 20'-DEETHYL-20'-DEOXYVINBLASTIN und 20'-DEETHYL-20'-DEOXYVINOVALIN
ÜBER 3, N_b-seco-CLEAVAMIN-DERIVATE ALS ZWISCHENSTUFEN

GOTTFRIED SCHILL*, CLAUD 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 - Coupling of racemic 16-methoxycarbonyl-15,20-dihydro-3, N_b-seco-cleavamine derivative 34 with (-)-vindoline via chloroindolenine intermediate 41 occurs with high stereoselectivity and leads after cyclization to the separable dimers 46I and 46II with natural C(14'), C(16')-configuration in good yields. Tetracyclic lactam 37 with vinblastine analogous stereochemistry is prepared and transformed to chloroindolenine 38. Coupling of 38 with N,N-dimethyl-m-anisidine was achieved in good yield.

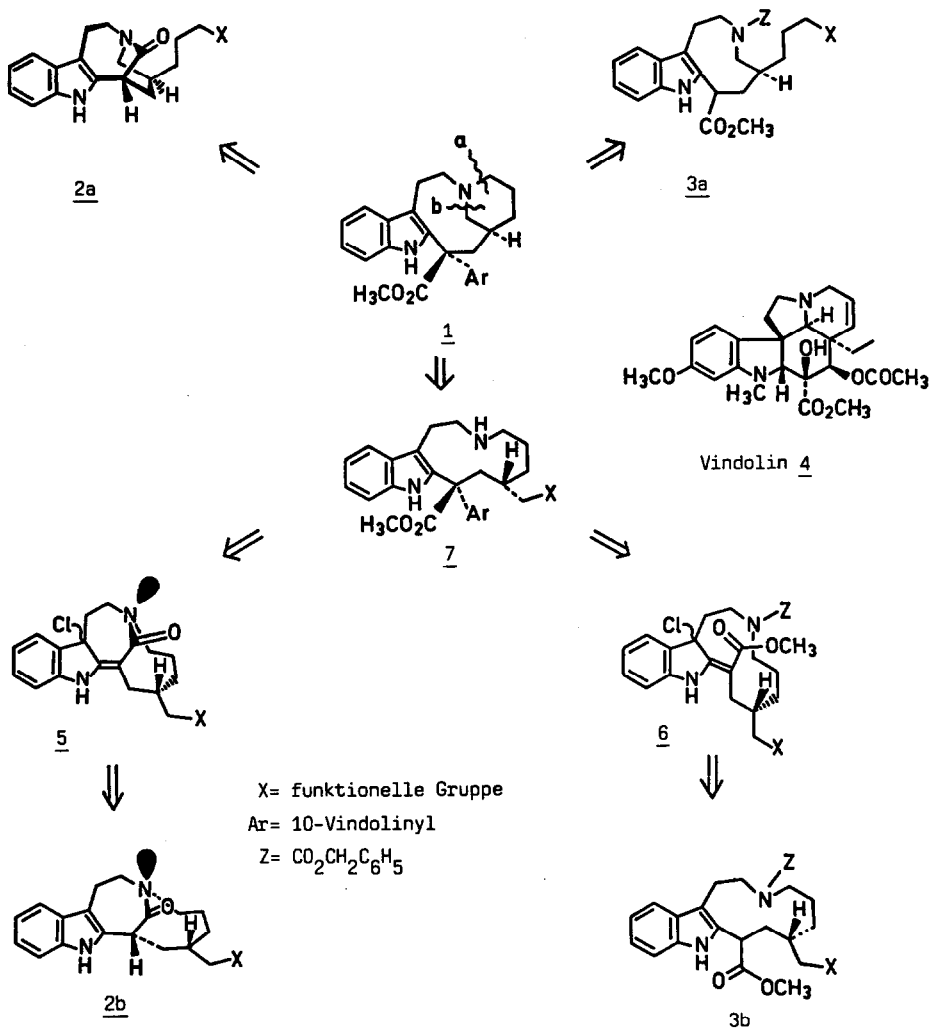
In einer vorangegangenen Mitteilung haben wir ein neues Konzept zur Synthese dimerer Indol-Dihydroindolalkaloide vorgestellt, nach dem sowohl Verbindungen mit dem Kohlenstoffskelett von 1 als auch solche mit modifiziertem Ringgerüst im Cleavaminteil zugänglich werden sollten ^{2a}.

In diesem Synthesekonzept nehmen Lactame 2a eine Schlüsselposition ein, da aufgrund der fixierten Bicyclostruktur ihre Verknüpfung mit Vindolin 4 über ein intermediär erzeugtes Chlorindolenin ohne Konfigurationsänderung erfolgen sollte. Nach anschließender Methanolyse des Lactams und Aufbau des Ringes D sollte auf diesem Weg aus dem Lactam 2a mit der 16'R, 14'S-Konfiguration ^{2a, b} ausschließlich die dimere Verbindung 1 mit der vinblastin-analogen 16'S, 14'S-Konfiguration erhalten werden.

Ausgehend von 21, N_b-seco-Cleavamin-16-carbonsäurederivaten wie 3a, konnten wir jedoch nur zu 2a diastereomere Lactame (X= OBz, OH, OCOCH₃) herstellen und mußten dann feststellen, daß sich diese Verbindungen nicht, wie geplant, über Chlorindolenin-Zwischenstufen mit N,N-Dimethyl-m-anisidin (Vindolin-Modell) kuppeln lassen. Wir nehmen an, daß sich in der Chlorindolenin-Zwischenstufe bzw. dem daraus zu erhaltenden mesomeren Kation aufgrund einer zu hohen Ringspannung keine für die C(16)-Arylierung erforderliche (partielle) Doppelbindung zwischen C(2) und C(16) ausbilden kann ¹.

Durch weitere Modelluntersuchungen konnten wir zeigen, daß die direkte Kupplung von 21, N_b-seco-Cleavaminderivaten 3a mit Vindolin nach der Chlorindolenin-Methode zum Verknüpfungsprodukt mit der unnatürlichen Konfiguration führt und man nach Aufbau des Ringes D auf diesem Weg 16'-epi-20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin erhalten würde ¹. In Anlehnung an die grundlegenden Untersuchungen von Still et al. führen wir dieses Ergebnis auf eine diastereoselektive Induktion durch die Konformation des 9-gliedrigen Ringes zurück ⁴.

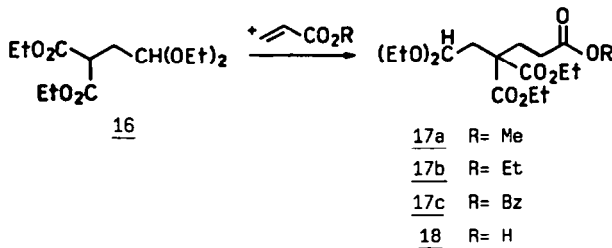
In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese von Lactamen **2b** und über 16-Methoxycarbonyl-3, Nb-*seco*-dihydrocleavamin-Vorstufen **3b**, die sich von der Zielverbindung **1** durch Öffnen des Ringes D an der Stelle b ableiten sowie über deren Kupplungsreaktionen mit *N,N*-Dimethyl-*m*-anisidin bzw. Vindolin **4**. Das Hauptproblem des Syntheseweges über Lactame **2b** besteht erneut darin, ein Diastereomeres mit der (relativen ⁵) Konfiguration des Zielmoleküls **1** herzustellen. Die anschließend durchzuführende Kupplungsreaktion mit Vindolin sollte aufgrund des gegenüber **2a** um zwei C-Atome vergrößerten [5.4.1]Bicyclus im Chlorindolenin **5** gelingen. Nach methanololytischer Öffnung der Lactamfunktion zu **7** und Aufbau des Ringes D sollte 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin **1** zugänglich werden.



Da wir nach eigenen Erfahrungen ¹ und den Ergebnissen von Still *et al.* ⁴ davon ausgehen konnten, daß die Verknüpfung des Chlorindolenins **6** mit der Kupplungskomponente (Vindolin **4** oder *N,N*-Dimethyl-*m*-anisidin) mit hoher Stereoselektivität erfolgt, untersuchten wir auch den stereochemischen Verlauf dieser Umsetzung. Wir nahmen an, daß sich im 11-gliedrigen Ring des Chlorindolenins **6** bzw. in einem als Zwischenstufe der Kupplungsreaktion gebildeten Kation leichter eine (partielle) *E*-Doppelbindung zwischen den Zentren C(2) und C(16) ausbilden kann. Der Angriff der Kupplungskomponente an C(16) sollte darin, durch die Ringkonformation in **6** gesteuert, wiederum ausschließlich von der Vorderseite erfolgen und zum Reaktionsprodukt **7** mit der natürlichen Konfiguration führen.

Die dünn-schichtchromatographische Untersuchung und die Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ergab, daß die Verbindungen 12, 13 und das N-Acetylderivat 14 als Diastereomergemische entstehen. Die Diastereomeren 14I,II³⁵ lassen sich durch flash-Chromatographie trennen, bei den Lactamen 13I,II ist dafür zusätzlich eine fraktionierende Kristallisation erforderlich. Die Reduktion der Lactame 13I,II mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran führt in nahezu quantitativer Ausbeute zu den dünn-schichtchromatographisch nicht unterscheidbaren Aminen 15I,II³⁵, deren Hydrochloride durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden können.

Parallel zu dem geschilderten Syntheseweg bearbeiteten wir einen zweiten, der von dem Malonesterderivat 16 ausgeht. In Anlehnung an Literaturangaben hatten wir zunächst geplant, das Malonesterderivat 16 mit Acrylsäuremethylester zu 17a umzusetzen¹⁴ und diese Verbindung selektiv zur Monocarbonsäure 18 zu verseifen¹⁵. Durch deren Reaktion mit Tryptamin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) sollte das Amid 19 und nach Hydrolyse der Acetalgruppe und Kondensation das Lactam 20 entstehen¹⁶. Unter den in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen (Na/EtOH; 72 h)¹⁴, setzte sich der Malonester 16 jedoch nur unvollständig mit Acrylsäuremethylester um. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des von uns erhaltenen Produktes machte deutlich, daß es sich dabei nicht um den Methylester 17a sondern um den Ethylester 17b handelte.



Wir untersuchten daraufhin die Möglichkeit, durch Michael-Addition unter Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse den gemischten Ester 17a herzustellen und fanden dabei, daß sich der Malonester 16 in siedendem Acetonitril in Gegenwart von Tetra-n-butylammoniumbromid und Kaliumcarbonat in 5 h mit Acrylsäuremethylester zum Ester 17a (Ausbeute 94%) umsetzt. Die anschließend versuchte Deethoxycarbonylierung mit Aluminiumbromid/Dimethylsulfid¹⁵ verlief jedoch stark uneinheitlich.

Unter den genannten Bedingungen läßt sich der Malonester 16 mit Benzylacrylat¹⁷ zum gemischten Ester 17c (Ausbeute 73%) und dieser durch katalytische Hydrogenolyse an Pd-Aktivkohle zur Carbonsäure 18 (Ausbeute 82%) umsetzen. Wie zu erwarten¹⁶, läßt sich die Säure 18 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit Tryptamin zu dem unbeständigen Amid 19 (Ausbeute 86%) kondensieren, das nach Hydrolyse der Acetalfunktion (p-TsOH, Raumtemp.) und 6-stündigem Erhitzen zum Lactamdiester 20 (Ausbeute 67%) cyclisiert. Das Fehlen der Resonanzsignale des C(2)-Indol-Protons und des Amidprotons von 19 im Spektrum von 20 bestätigen dessen tetracyclische Struktur. In Anlehnung an vergleichbare Umsetzungen^{13,18} läßt sich der Diester 20 nach der Methode von Krapcho²⁰ in bis zu 96% Ausbeute zum Gemisch der diastereomeren Monoester 21I,II dealkoxycarbonylieren, deren Trennung durch flash-Chromatographie gelingt.

Aus den Lactamestern 21I,II werden durch Reduktion mit Lithiumalanat die diastereomeren Aminoalkohole 22I und 22II zugänglich, die wir aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit nicht chromatographisch reinigen konnten. Nach Behandeln mit Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol konnten wir in schlechter Ausbeute farblose, feste Hydrochloride isolieren, deren Elementaranalysen die Zusammensetzung 22 x HCl bestätigen. Die Aufnahme von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren scheiterte an der Schwerlös-

lichkeit der Amine und deren Hydrochloriden. Das Acetylierungsprodukt **23** (71% Öl, Diastereomeren-gemisch) ist gut löslich und konnte $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht werden.

Für das Lactam **13II** konnten wir durch Doppelresonanzexperimente eine Zuordnung aller Signale der aliphatischen Protonen treffen. Aufgrund der in Tabelle 1 aufgeführten Kopplungskonstanten $^3J_{i,j}$ aliphatischer D-Ringprotonen ordnen wir dem Lactam **13II** die *cis*-Konfiguration zwischen C(2)-H und C(13b)-H und damit dem diastereomeren Lactam **13I** indirekt die relative *trans*-Konfiguration zu. Wegen der Ähnlichkeit ihrer Kernresonanzspektren und nach den Ergebnissen einer vergleichbaren Untersuchung ¹⁸, läßt sich diese Zuordnung auch auf die Lactamester **21I,II** und die Amine **15I,II** übertragen, da die Lithiumalanat-Reduktion ohne Isomerisierung erfolgt ¹⁸.

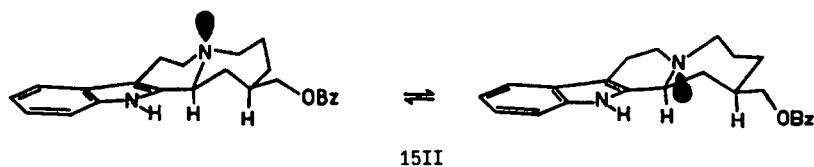
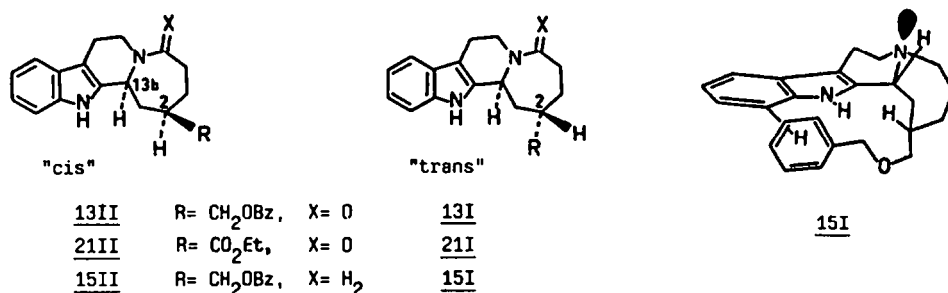


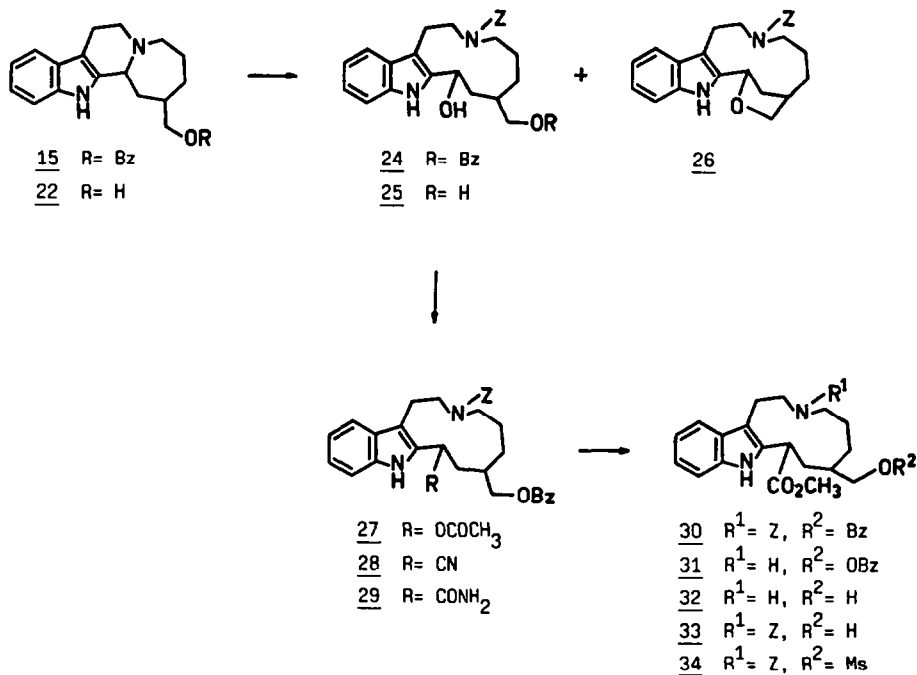
Tabelle 1: 3J -Kopplungskonstanten relevanter Ringprotonen in **13II**

H-i, H-j	1,13b	1,2	1',13b	1',2
$^3J_{i,j}$ [Hz]	9-10	12	0-1	-2-3

Die Tieffeldverschiebung des Aminomethin-Protons an C(13b) im diastereomeren Amin **15I** ($\delta = 4.25$; bd, $J = \text{ca. } 6 \text{ Hz}$) und das Fehlen von Bohlmann-Banden im IR-Spektrum sprechen für eine *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D. Takano et al. geben für vergleichbare Verbindungen mit *trans*-verknüpften Ringen δ -Werte von 3.70 und 3.75 an ¹⁸. Die für das Amin **15II** gefundene Verschiebung ($\delta = 3.98$; dd, $J = 10/2 \text{ Hz}$) läßt sich auf das Vorliegen beider Isomeren in vergleichbarer Menge im Gleichgewicht zurückführen. Als weiteres Indiz unserer Konfigurationszuordnung werten wir die ungewöhnliche chemische Verschiebung des Protons an C(12) im Amin **15I**. Die deutliche Hochfeldverschiebung des Resonanzsignales von $\delta = 7.47$ (**15II**) auf $\delta = 6.83$ muß auf eine Abschirmung durch den Benzylrest in der Seitenkette zurückgeführt werden, die, wie sich an Molekülmodellen zeigen läßt, nur im Diastereomeren **15I** realisierbar ist (siehe Stereoformel).

In Analogie zu unseren früheren Untersuchungen ^{1,2a} setzten wir die Amine **15I,II** in wasserhaltigem Tetrahydrofuran in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Benzylchloroformiat (ZCl) um und konnten in Ausbeuten zwischen 40 und 60% die diastereomeren Alkohole **24I,II** erhalten. Die Umsetzung erfolgt besser reproduzierbar und in 69% Ausbeute, wenn das Amin zunächst unter wasserfreien Bedingungen

bei 0°C mit Benzylchloroformiat in Gegenwart von Natriumcarbonat umgesetzt und danach hydrolysiert wird. Die C,D-Ringspaltung mit Benzylchloroformiat/Wasser verläuft unter den von uns gewählten Bedingungen (siehe Versuchsteil) stereospezifisch. Aus dem weniger polaren Amin 15I entsteht das polarere Alkohol-Diastereomere 24II, aus dem Amin 16II ausschließlich der weniger polare Alkohol 24I. Geht man davon aus, daß die Ringöffnung unter Inversion an C(13b) erfolgt ¹⁸, so läßt sich die relative Konfiguration der Alkohole aus der der eingesetzten Amine ableiten. Aus dem Amin 15I mit der SS- bzw. RR-Konfiguration sollte der Alkohol (24II) mit der RS- bzw. SR-Konfiguration an den Asymmetriezentren C(9) und C(7) zugänglich werden. Dementsprechend besitzt das Spaltprodukt 24I die SS- bzw. RR-Konfiguration.



Die C,D-Ringspaltung der diastereomeren Aminoalkohole 22I,II führt, wie nach Literaturangaben zu erwarten war ¹⁸, zu dem cyclischen Ether 26 und einem Gemisch der diastereomeren Dihydroxyverbindungen 25I,II (ca. 10% Ausbeute).

Die diastereomeren Alkohole 24I,II lassen sich in Acetanhydrid/Pyridin ohne nachweisbare Isomerisierung zu den chromatographisch trennbaren Acetaten 27I und 27II umsetzen. Die Substitution des Acetoxyrestes gegen eine Cyangruppe gelingt auch im Fall der Acetate 27I,II nach dem von uns ausgearbeiteten Verfahren in 98% Ausbeute mit Natriumcyanid unter Fest-Flüssig-Phasentransferkatalyse ^{1,2a,b}. Durch getrennte Umsetzung der Acetat-Isomeren 27I,II konnten wir zeigen, daß die Substitution an C(9) unter teilweiser Isomerisierung (96 - 98% Ausbeute 28I,II; nach DC 1:1-Gemische) erfolgt.

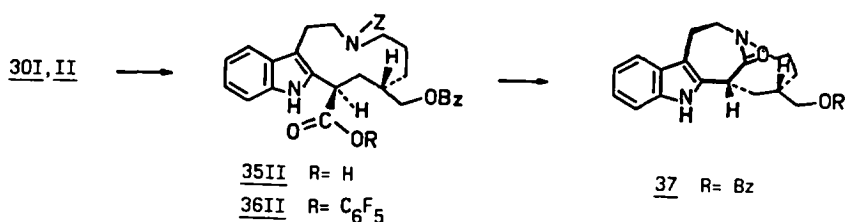
Die Hydrolyse der Nitrile 28I,II mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung führt in ca. 90 % Ausbeute zu den entsprechenden Carbonsäureamiden 29I,II. DC und ¹H-NMR-Spektrum lassen erkennen, daß dabei das polarere der beiden Diastereomeren, 29II, in deutlichem Überschuß (aus DC abgeschätzt 8-10:1) entsteht.

Zur Synthese des Mylesters 30 erwarten wir ein Gemisch der diastereomeren Amide 29I,II 5 d in

Methanol mit Amberlyst[®] 15²¹ auf 60°C und erhielten als Reaktionsprodukt wiederum ein Diastereomerenmischung (30I,II im Verhältnis 5-3:1; aus DC abgeschätzt).

Die Synthese der Verbindungen 2b (X = OBz) und 3b (X = OMe) führten wir ebenfalls in Anlehnung an die von uns beschriebenen Umsetzungen der konstitutionsisomeren Azonino[5,4-b]indol-Derivate durch ^{1,2a,b}. Wir setzten den Methylester 30 (hauptsächlich das polarere Diastereomere) durch katalytische Hydrierung an Pd/Aktivkohle über die im DC nachweisbare Aminoether-Zwischenstufe 31 zum nicht charakterisierten Aminoalkohol 32 um. Nach Behandeln mit einem Überschuß an Benzylchloroformiat wird daraus in 91% Ausbeute das N₆-geschützte Hydroxyderivat 33 erhalten, das sich in 96% Ausbeute zu 34 mesylieren läßt. Die Dünnschichtchromatogramme (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat-Gemische) von 33 und 34 zeigen, wie das des Ausgangsmaterials 30, neben einem intensiven Fleck des polareren Hauptdiastereomeren eine Spur des weniger polaren Diastereomeren an.

Zur Synthese des Lactams 2b (X = OBz) verseiften wir ein Gemisch der diastereomeren Methylester 30I,II (nach DC ca. 1:1) mit Natriumhydroxid in wasserhaltigem Ethanol. Das DC des Rohproduktes läßt erkennen, daß neben einer Spur des weniger polaren Diastereomeren 35I, wie wir es schon bei der alkalischen Hydrolyse des Nitrils 28 zum Amid 29 beobachteten, bevorzugt das polarere Carbonsäure-Diastereomere 35II, entsteht. Wir setzten das Rohprodukt 35 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit Pentafluorphenol um und isolierten in 95% Ausbeute den aktivierten Ester 36 als festen, farblosen Schaum, der wiederum zu mehr als 90% (abgeschätzt aus DC) aus dem polareren Diastereomeren besteht. Die katalytische Hydrierung von 36 an Pd/Aktivkohle führt unter Abspaltung der Benzyloxycarbonylschutzgruppe und Lactamisierung in 69% Ausbeute zum Lactam-Benzylether 37, der als dünnschichtchromatographisch einheitliches Reaktionsprodukt anfällt.



Durch Auswertung des 400 MHz-Protonenresonanzspektrums und durch Doppelresonanzexperimente war es möglich, für alle aliphatischen Protonen der Ringe C und D im Lactam 37 Kopplungskonstanten zu ermitteln (siehe Tabellen 2 und 3). Danach nehmen wir für das isolierte Diastereomere (Stereoformel 37A) die relative RS- bzw. SR-Konfiguration an C(14) und C(16) an. Das Lactam mit der 14S,16R-Konfiguration ^{3a,b} sollte, wie nach unserem Synthesekonzept geplant ^{2a}, über das Chlorindolenin 38 durch Kupplung mit Vindolin 4 zu 39 und nach Methanolyse der Lactamfunktion zum *sec*-Vinblastinderivat 7 (X = OBz, Ar = 10-Vindolinyl) führen ⁵. Nach Aufbau des Ringes D würde daraus 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin mit der "natürlichen" Konfiguration erhalten werden.

Tabelle 2: ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten von **37** (400 bzw. 100 MHz, CDCl_3 , δ -Werte)

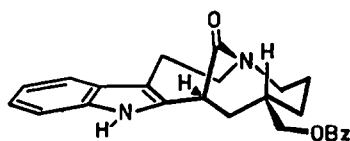
C_i	($^{13}\text{C}_i$)	($^1\text{H}_i$) / ($^1\text{H}_{i'}$)
1	25.44	dd* 3.01 / dd* 2.92
2	52.31	dd* 3.39 / bt 4.27
4	54.74	dd 4.33 / dd* 2.76
5	27.04	mc 2.44 / mc 1.70
6	30.55	mc 1.07 / mc 1.75
7	38.36	mc 1.86
8	41.20	mc 1.98 / bdd 2.37
9	49.66	dd 3.80
9a	131.60	-
10a	135.46	-
11	110.70	bd 7.40
12	121.65	t/d 7.11 ^{a)}
13	119.34 ^{a)}	t/d 7.07 ^{a)}
14	117.83 ^{a)}	bd 7.22
14a	128.11	-
14b	110.07	-
C=O	177.45	-
16	76.61	m 3.14-3.18
OCH_2Ph	72.76	AB 4.41
C_{Ph} ortho	127.68 ^{b)}	
" meta	128.41	m 7.22-7.36
" para	127.61 ^{b)}	
" subst.	138.46	-

^{a)}, ^{b)} Zuordnung austauschbar,
* und weitere Feinaufspaltung.

Tabelle 3: Kopplungskonstanten zur Konfigurationsbestimmung von **37**

$\text{H}_i, \text{H}_{i'}$	$^2J_{i, i'}$ [Hz]	H_i, H_j	$^3J_{i, j}$ [Hz]
1, 1'	14	1, 2	2
2, 2'	13-14	1', 2'	3.5
		1', 2	12
		1, 2'	4.5
4, 4'	14	4, 5	6-7
5, 5'	13-14	4', 5'	6 *
		4', 5	11-12 *
		4, 5'	2
6, 6'	14	5, 6	10
		5', 6'	8
		5', 6	0
		5, 6'	2
		6, 7	8
		6', 7	klein
		7, 8	10
8, 8'	14	7, 8'	0-2
		8, 9	11.5
		8', 9	7

*nicht sicher bestimmbar



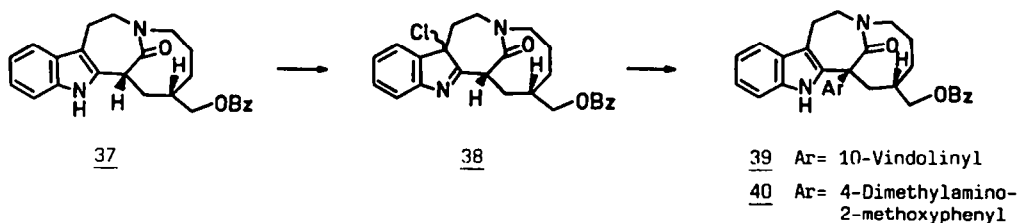
37A

Chlorindolenin-Kupplung der 3, N₆-seco-Cleavamin-Derivate **34** und **37** mit N,N-Dimethyl-m-anisidin

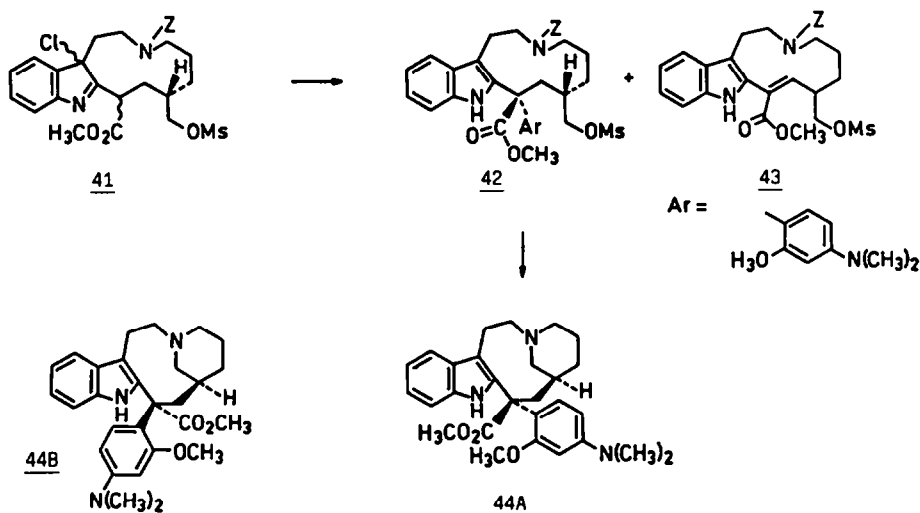
Da uns zunächst kein Vindolin **4** zur Verfügung stand, wählten wir als Kupplungskomponente für **34** und **37** das leicht zugängliche N,N-Dimethyl-m-anisidin ²². Wir überführten das Lactam **37** nach der üblichen Methode (*tert.*-Butylhypochlorit, Triethylamin)²³ in das nicht isolierte Chlorindolenin **38** und setzten dieses bei Raumtemperatur in Gegenwart eines Überschusses an Bortrifluorid-Diethyletherat mit der Kupplungskomponente um. Nach 1 h zeigte das DC einer hydrolysierten Probe zwei Reaktionsprodukte mit deutlich verschiedenen R_f-Werten. Durch flash-Chromatographie konnten wir das Reaktionsgemisch auftrennen und in 60% Ausbeute das Lactam **40** erhalten. Das in **37** auftretende Doppeldublett von H-9 bei $\delta = 3.80$ wird im Spektrum des Kupplungsproduktes **40** nicht mehr beobachtet, was beweist, daß die Verknüpfung mit N,N-Dimethyl-m-anisidin in dieser Position erfolgt ist. Das Massenspektrum ($m/z = 537$, M⁺) ist ebenfalls mit der Struktur **40** in Einklang.

Mit der Synthese des Lactam-Kupplungsproduktes **40** hatte sich unser Synthesekonzept formal als realisierbar gezeigt. Auf die Durchführung des folgenden Reaktionsschritts, der Methanolyse zum

sekundären Amin 7 (X= OBz, Ar= 4-Dimethylamino-2-methoxyphenyl), haben wir zunächst verzichtet und unsere Arbeiten auf die Kupplung des 3,6-*seco*-Cleavamin-Derivates 34 konzentriert.



Wir setzten das Mesylat 34 bei -40°C in Gegenwart von Triethylamin mit *tert.*-Butylhypochlorit zum Chlorindolenin 41 um. Nach Zugabe von *N,N*-Dimethyl-*m*-anisidin und Bortrifluorid-Diethyletherat konnten wir jedoch weder bei 0°C noch bei Raumtemperatur eine Reaktion erkennen. Bei Siedetemperatur war die Umsetzung nach 2 h beendet, und wir konnten im DC zwei neue Produkte nachweisen. Das in 46% Ausbeute erhaltene Hauptprodukt 42 ist nach den weiter unten beschriebenen Untersuchungen das Kupplungsprodukt mit vinblastin-analoger relativer Konfiguration. Dem polareren Nebenprodukt (Ausbeute 30%) ordnen wir aufgrund des vergleichsweise einfachen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit scharfem Dublett bei $\delta = 6.13$ ($J = 10.5$ Hz, 1H) und der IR-Bande bei $\nu = 1615$ cm^{-1} (C=C) die Struktur 43 mit olefinischer (vermutlich *E*-konfigurierter) Doppelbindung zu. Beim Versuch, das Chlorindolenin 41 in Substanz zu isolieren und nach flash-Chromatographie zu charakterisieren, erhielten wir in 63% Ausbeute ausschließlich das Eliminierungsprodukt 43. Das Mesylat 42 läßt sich nach katalytischer



Hydrierung an Pd/Aktivkohle-Katalysator in Isopropanol/Ethylacetat 1:1 in Gegenwart von festem Natriumcarbonat in 75% Ausbeute direkt zum Amin 44A cyclisieren. Aus dem Protonenresonanzspektrum geht eindeutig hervor, daß es sich bei dem Amin 44A um ein Diastereomeres der früher beschriebenen Modellverbindung 44B handelt¹. Interessant sind die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der Anisidyl-Protonen beider Amine. So tritt das zur Verknüpfungsstelle benachbarte Proton in 44A ($\delta = 6.86$) bei deutlich höherer Feldstärke in Resonanz als in 44B ($\delta = 7.31$). Das gleiche Phänomen wird auch in den Resonanzspektren natürlicher und synthetischer Alkaloide mit vollständigem 10-Vindolinyl-Teil beobachtet^{23-25, 30-33}.

Wenkert *et al.* wiesen nach, daß in den ^{13}C -NMR-Spektren dimerer Indol-Dihydroindolalkaloide eine signifikante Abhängigkeit zwischen der chemischen Verschiebung einiger Kohlenstoffkerne und der Konfiguration an der Verknüpfungsstelle C(16') der beiden Untereinheiten besteht ²⁶. Analoge Unterschiede treten, wie unsere Untersuchungen zeigten, auch in den Spektren der Modellverbindungen 44A,B auf. Durch Vergleich der in Tabelle 4 aufgeführten Daten ordnen wir dem Amin 44A die relative SS- (bzw. RR-), dem Amin 44B die RS- (bzw. SR-)Konfiguration ⁵ zu.

Tabelle 4. ^{13}C -NMR-Daten (δ -Werte) zur Konfigurationszuordnung dimerer Indol-Dihydroindolalkaloide vom Vinblastin-Typ

C-Atom ^{3b}	"VLB" ^{a)}	<u>44A</u> ^{b)}	"16'- <i>epi</i> -VLB" ^{c)}	<u>44B</u> ^{d)}
9	123.38	130.48	119.6	126.37
10	120.53	117.81	126.0	123.37
11	157.65	157.70	156.0	155.66
2'	130.75	130.56	134.3 ^{e)}	134.39
7'	116.60	115.09	111.1	111.11
16'	55.33	55.01	52.6 ^{f)}	52.23

^{a)} δ -Werte für ein hypothetisches Vinblastinderivat (arithmetisches Mittel der δ -Werte für Vinblastin (VLB), Leurosidin, Leurosin und 15',20'-Anhydrodeacetyl-VLB aus Lit. ²⁶).

^{b)} 20.15 MHz-Spektrum, CDCl_3 , Werte bezogen auf CDCl_3 ($\delta = 77.10$).

^{c)} Werte für 15',20'-Anhydro-16'-*epi*-VLB ²⁶.

^{d)} 100.6 MHz-Spektrum, CDCl_3 , interner Standard TMS.

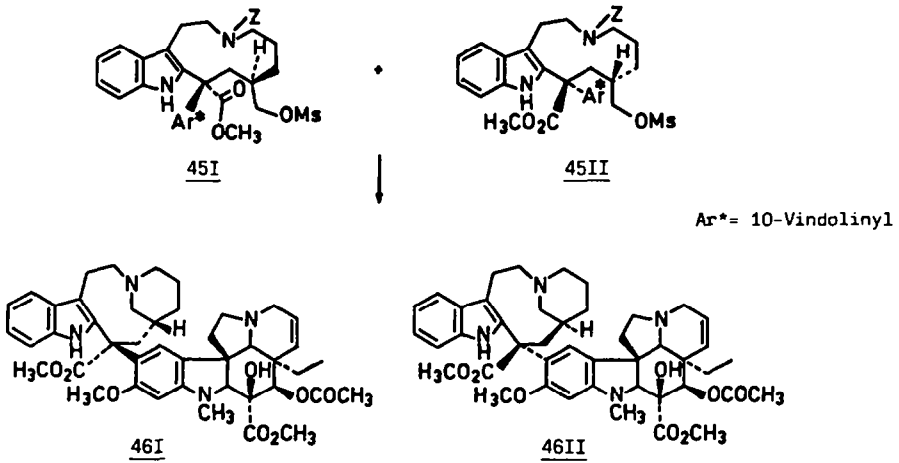
^{e)} evtl. 134.6, ^{f)} evtl. 53.1.

Synthese von 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin 46II und 20'-Deethyl-20'-deoxyvincovalin 46I

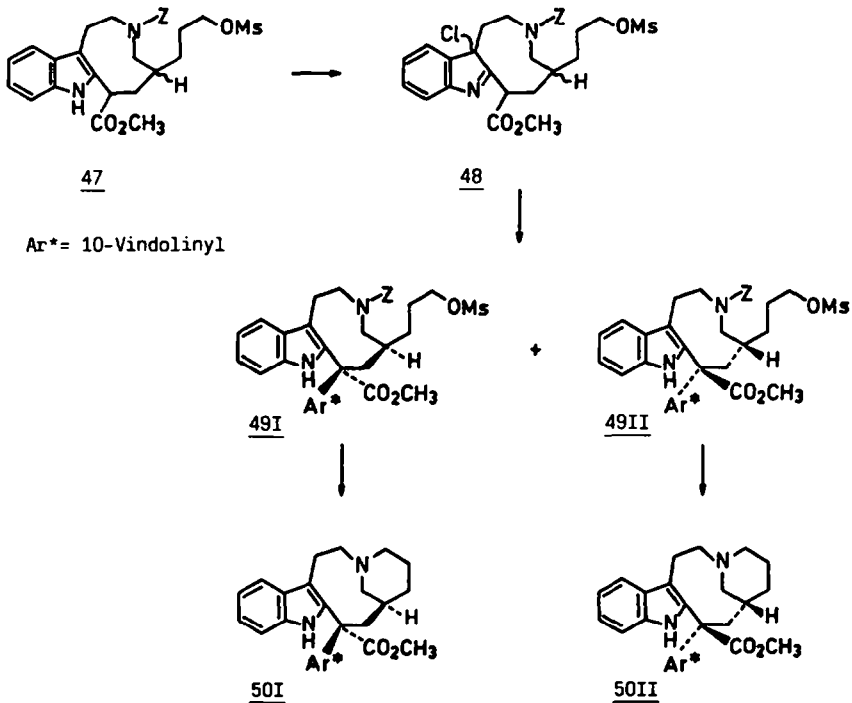
Nach den oben beschriebenen Ergebnissen setzten wir das Chlorindolenin 4I in Dichlormethan in Gegenwart von Bortrifluorid-Diethyletherat (1.5 Äquiv.) bei Rückflusstemperatur mit einem Unterschub an Vindolin 4 (0.78 Äquiv.) um. Die Umsetzung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach 3h wurden weitere 1.5 Äquivalente Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Nach insgesamt 6 h war kein Vindolin 4 mehr nachweisbar. Nach Aufarbeitung und flash-Chromatographie isolierten wir in 60 % Ausbeute ein Gemisch (ca. 1:1 nach ^1H -NMR) der diastereomeren Kupplungsprodukte 45I und 45II als farblosen Schaum. Im Vorlauf trennten wir in geringer Menge entstandenes Olefin 43 zusammen mit weiteren undefinierten Zersetzungsprodukten ab. Wegen der geringen R_f -Wert-Unterschiede der Diastereomeren 45I,II verzichteten wir auf eine chromatographische Auftrennung. Das IR- und das Protonenresonanzspektrum (Daten siehe Versuchsteil) beweisen eindeutig die Umsetzung zum "dimeren" Produkt.

Die Vervollständigung des tetracyclischen Gerüsts zu 46 gelang wiederum durch katalytische Hydrogenolyse an Pd/Aktivkohle in Isopropanol/Tetrahydrofuran 8:1 bei 40-50°C in Gegenwart von festem Natriumcarbonat. Nach 90 min hatte sich das Ausgangsmaterial 45I,II vollständig umgesetzt, und im DC waren zwei Flecke mit deutlich verschiedenen R_f -Werten zu erkennen. Durch wiederholte flash-Chromatographie konnten wir 20'-Deethyl-20'-deoxyvincovalin 46I in 47% und 20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin 46II in 38.8% Ausbeute isolieren. Beide Produkte zeigen im Massenspektrum bei $m/z = 766$ den Peak des Molekülions. Daneben sind typische Fragmente des Vindolinteils ($m/z = 282, 135, 124, 122, 121$) ²⁷ und solche zu erkennen, die sich von 20-Deethyl-15,20-dihydrocleavamin ($m/z =$

144, 124, 110, 96) ableiten²⁸. Beim längeren Erhitzen der Proben beobachteten wir Peaks oberhalb des Molekülionenpeaks ($m/z = 780$ und 794). Wir nehmen an, daß es sich dabei um Transmethylierungs- und Dehydrierungsprodukte handelt²⁹.



Zur Vervollständigung der spektroskopischen Daten und zur sicheren Konfigurationszuordnung setzten wir auch das C(21)-Nb-*seco*-Cleavamin-Derivat 47 über sein Chlorindolenin 48¹ mit Vindolin 4 um und erhielten, wie nach den Ergebnissen der Modelluntersuchungen zu erwarten war, in 79% Ausbeute die chromatographisch trennbaren Kupplungsprodukte 49I und 49II. Nach Abspaltung der Nb-Schutzgruppe wurden daraus in 62 bzw. 73% Ausbeute die Vinblastin-Epimeren 50I und 50II zugänglich.



Aus der chemischen Verschiebung der Protonen C(9), C(11) und C(18) im Vindolinteil und den CD-Spektren konnten wir durch Vergleich mit Literaturangaben (Daten siehe Tabellen 5 und 6 und Versuchsteil) die Konfiguration der synthetisierten Dimeren eindeutig festlegen. Das Diastereomere 46II besitzt danach die vinblastin-analoge (hier 16'S,14'S), 46I die vincovalin-analoge

Konfiguration (16'R, 14'R). Das Dimere 50I ist 16'-*epi*-20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin, 50II ist 14'-*epi*-20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin (= 16'-*epi*-20'-Deethyl-20'-deoxyvincovalin).

Tabelle 5: Charakteristische Protonenresonanz-Daten (δ -Werte) der Dimeren 46I,II und 50I,II

Verbindung	H-9	H-12	H-14	H-15	H-17	H-18	Lit.-Vergleich
<u>46I</u>	6.74	6.14	5.80	5.24	5.39	0.4p	31,32
<u>46II</u>	6.59	6.10	5.86	5.31	5.46	0.81	25,30,31
<u>50I</u>	6.77	6.04	5.92	5.30	5.29	0.63	23,25
<u>50II</u>	7.05	6.06	5.80	5.07	5.29	-0.10	25,33

Tabelle 6: Circular dichroismus der Dimeren 46I,II und 50I,II (Methanol);
Vergleichsdaten siehe Lit. 24, 25, 31, 32, 33, 34.

Verbindung	λ_{max} [nm] ($\Delta\epsilon$)					
<u>46I</u>	208 (+44.8)	220 (-55.4)	255 (+ 7.3)	281*(-0.9)	293*(-3.3)	303 (-9.3)
<u>46II</u>	210 (-80.8)	224 (+34.3)	255 (+17.3)	280*(+1.4)	290 (+0.7)	303 (+6.2)
<u>50I</u>	209 (+46.2)	222 (-65.3)	257 (-22.1)	278 (+4.6)	289 (+2.7)	310 (+9.8)
<u>50II</u>	209 (-75.0)	223 (+51.2)	257 (+35.2)	279 (-3.9)	290 (-3.8)	309 (-10.6)

* Schulter

Ausblick

Mit der ausgearbeiteten Synthese eröffnet sich die Möglichkeit, Vinblastinderivate mit geänderten Substitutionsmuster und/oder geänderten Ringgrößen im Cleavaminteil zu synthetisieren. Über die Herstellung von 20'-Deethyl-20'-deoxy-C'-homovinblastin haben wir bereits in einer vorläufigen Mitteilung berichtet ^{2b}.

Takano und Mitarbeiter arbeiteten ausgehend von L-Glutaminsäure oder D-Mannit enantioselektive Synthesen für tetracyclische Vorstufen des Typs 22 aus ^{36a, b}. Damit sollte es nach unseren Ergebnissen möglich sein, stereoselektiv dimere Indol-Dihydroindolderivate mit der gewünschten C(14'),C(16')-Konfiguration zu synthetisieren ³⁷.

EXPERIMENTELLER TEIL

Massenspektren: AEI MS 9 (70 eV, Direkteinlaß, ca. 230°C).- CD-Spektren: modifizierter "Dichrograph MK 2", Fa. Joben-Yvon.- Ozongenerator: OZ IV, Fischer-Labortechnik, Bonn 2. Ubrige Angaben wie in unserer Mitteilung III ¹.

4,4-Dimethoxycyclohexancarbonsäureethylester (8): Zu einer Lösung von 50 g (0.29 mol) 4-Oxocyclohexancarbonsäureethylester ⁶ und 530 mg (2.78 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 50 ml absolutem Methanol läßt man 40 ml (0.39 mol) Orthoameisensäuretrimethylester tropfen. Nach 15 h gibt man 3 g wasserfreies Natriumcarbonat zu, rührt 30 min und filtriert. Das Filtrat wird nach Zusatz von 0.39 ml (2.78 mmol) Triethylamin eingedampft und destilliert. Es werden 56 g 8 als farblose Flüssigkeit mit $K_{p0.01} = 57-58^\circ\text{C}$ erhalten; $n_D^{21.5} = 1.4524$.

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

¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.09$ (q, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.16, 3.12 (2 s, 6H, OCH_3), 2.42-1.20 (m, 9H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.3).

4-Methoxy-3-cyclohexancarbonsäureethylester (9a): Eine Lösung von 58 g (0.34 mol) 4-Oxocyclohexancarbonsäureethylester in 55 ml absolutem Methanol wird mit 630 mg (3.3 mmol) p-Toluolsulfonsäure-

Monohydrat und 46.5 ml (0.42 mol) Orthoameisensäuretrimethylester versetzt. Man rührt 15 h unter Feuchtigkeitsausschluß und destilliert das Lösungsmittel und überschüssigen Orthoameisensäureester ab. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum zweimal destilliert und man erhält 15.0 g (24%) einer farblosen Flüssigkeit mit $K_{p.o.1} = 41-46^{\circ}\text{C}$; $n_D^{22} = 1.4655$.

IR (Film): $\nu = 1735$ (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.54$ (mc, 1H, C=CH), 4.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 2.6-1.46 (m, 7H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (184.1).

4-Methoxy-3-cyclohexencarbonsäure-methylester (9b) und -ethylester (9a): In einer Destillationsapparatur werden 80 g (0.37 mol) 8 mit 80 mg (0.59 mmol) Kaliumhydrogensulfat im Wasserstrahlvakuum auf 150-160°C erhitzt. Im Siedebereich von 103-113°C destillieren 56.5 g einer farblosen Flüssigkeit. Wenn die Destillation zum Erliegen kommt, werden mehrere Male 20 mg Kaliumhydrogensulfat zugefügt. Das Reaktionsprodukt wird nochmals destilliert und man erhält 51.7 g (etwa 77%) eines Gemisches von 9a und 9b, in dem 9a überwiegt; $K_{p.o.1} = 37-49^{\circ}\text{C}$.

4-Methoxy-3-cyclohexencarbonsäuremethylester (9b): In einem Bombenrohr wird ein Gemisch von 38 g (0.45 mol) 2-Methoxy-1,3-butadien 9, 39 g (0.45 mol) Acrylsäuremethylester und 100 mg Hydrochinon 4h auf 160°C erhitzt. Nach Abkühlen wird im Ölpumpenvakuum destilliert. Man erhält 61 g (79%) farblose Flüssigkeit mit $K_{p.o.1} = 46-47^{\circ}\text{C}$; $n_D^{22} = 1.4710$.

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

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.58$ (mc, 1H, C=CH), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 2.7-1.6 (m, 7H).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29
Gef. 63.21 8.26

4-Hydroxymethyl-1-methoxycyclohexen (10a): Zu einer Suspension von 9.8 g (0.26 mol) Lithiumalanat in 500 ml Tetrahydrofuran läßt man unter Eiskühlung eine Lösung von 61.2 g (0.36 mol) 9b in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfen. Man rührt 1h bei Raumtemperatur und 1h unter Rückfluß, kühlt ab und läßt vorsichtig 10 ml Methanol, 10 ml Wasser und 20 ml 2N Natronlauge zutropfen. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Tetrahydrofuran und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand (ca. 51 g) wird sofort weiter umgesetzt; $R_f = 0.15$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15).

4-Benzoyloxymethyl-1-methoxycyclohexen (10b): Zu einer Suspension von 8.6 g (0.36 mol) Natriumhydrid in 370 ml absolutem Dimethylformamid läßt man unter Stickstoff eine Lösung von 10a (ca. 51 g, 0.36 mol) in 180 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfen. Nach Beendigung der Reaktion läßt man bei 50°C 42 ml (0.36 mol) Benzylchlorid zutropfen. Man rührt 3h bei 60-70°C und über Nacht bei Raumtemperatur, filtriert, wäscht den Rückstand mit Tetrahydrofuran und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Man nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf, wäscht die organische Lösung mit 2N Natronlauge und Wasser und dampft ein. Durch Destillation erhält man 64 g (77%) einer farblosen Flüssigkeit mit $K_{p.o.2} = 110-120^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.69$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47-7.24$ (m, 5H, Ar-H), 4.55 (mc, 1H, C=CH), 4.51 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (mc, 2H, OCH_2CH), 2.26-1.96 (m, 3H), 1.95-1.67 (m, 3H), 1.46-1.29 (m, 1H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232.3) Ber. C 77.55 H 8.68
Gef. 77.57 8.42

4-Benzoyloxymethyl-6-oxocaproensäuremethylester (11): In eine Lösung von 10 g (43 mmol) 10b in 100 ml absolutem Ethanol wird bei 0°C solange Ozon eingeleitet (ca. 3.75h; 0.6 g Ozon/h) bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Man versetzt mit 20 ml (0.27 mol) Dimethylsulfid, rührt 2.5 h bei Raumtemperatur und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 150 ml Ethylacetat aufgenommen. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\phi = 7$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) werden 10.0 g (88%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten; $R_f = 0.59$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3).

IR (Film): $\nu = 1730-1750$ (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.75$ (mc, 1H, CHO), 7.30 (mc, 5H, Ar-H), 4.47 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 3.48, 3.46, 3.34, 3.31 (4 d bzw. 2 AB, J = 9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 2.61-2.23 (m, 5H, H-2, H-4, H-5), 1.85-1.58 (m, 2H, H-3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264.3)

4-Benzoyloxymethyl-5-[1-(1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline)]-valeriansäuremethylester (12): Ein Gemisch von 12.8 g (48.4 mmol) 11, 7.0 g (43.7 mmol) Tryptamin und 70 ml Essigsäure wird 15 h gerührt. Man dampft das Lösungsmittel im Vakuum unter mehrfacher Toluol-Zugabe ab, nimmt den Rückstand in 200 ml Ethylacetat auf, wäscht die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dampft ein. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Ethylacetat (zunächst ca. 500 ml 4:1, dann 2:1) über 330 g Aluminiumoxid filtriert. Man erhält 17.0 g (95%, bezogen auf Tryptamin) eines leicht gelblichen Öls mit $R_f = 0.16$ (konzentrationsabhängig, Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethylacetat 5:1). Eine mittlere Fraktion ergibt die folgenden Daten:

IR (Film): $\nu = 3320, 3200$ (NH), 1735 (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.76$ (2 s, 1H, NH), 7.44 (mc, 1H, H-8), 7.33 (mc, 5H, Ar-H), 7.18-7.00 (m, 3H, Ar-H), 4.49 (s, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.26-4.05 (m, 1H, H-1), 3.67, 3.63 (2s, 3H, COOCH_3), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.71 (mc, 1H), 2.52-2.32 (m, 3H), 2.07-1.58 (m, 5H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (406.5).

2-Benzoyloxymethyl-2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-5-on (13I,II):

Variante 1: Eine Mischung von 17 g (42 mmol) 12 und 85 g Imidazol wird 16h bei 130°C gerührt. Nach Abkühlen auf etwa 100°C werden 100 ml Toluol und 100 ml Ethylacetat zugegeben. Man wäscht die

Lösung dreimal mit halbkonzentrierter Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dampft ein. Das zurückbleibende Öl zeigt im DC (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) zwei Flecken mit $R_f = 0.36$ (13I) und 0.31 (13II). Aus Ethanol kristallisieren nach und nach 13.0 g (82%) farblosler Feststoff. Die beiden Isomeren können durch fraktionierende Kristallisation aus Ethanol getrennt werden. Dabei kristallisiert zunächst das polare Isomere 13II mit dem Schmp. 193-195°C (2x aus Ethanol umkristallisiert). Das Isomere 13I reichert sich in den Mutterlaugen an und wird nach flash-Chromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat 10:1-2:1) und Kristallisation aus Ethanol als farblose Kristalle mit Schmp. 165-166°C erhalten.

Verbindung 13I:

IR (KBr): $\nu = 3360$ (NH), 1620 (Lactam-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (s, 1H, NH), 7.52-7.04 (m, 9H, Indol-H, Ar-H), 5.02 (bd, J = 10 Hz, 1H, H-13b), 4.86 (d/dd, $^2J = 13$ Hz, $^3J = 5/2$ Hz, 1H, H-7), 4.60-4.49 (ABq, $J_{AB} = 11-12$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 3.61 (mc, 2H, $\text{CH}_2\text{OBenzyl}$), 3.01-2.81, 2.80-2.63 (2 m, 4H, H'-7, H-8, H'-8, H'-4), 2.56 (d/t, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 5$ Hz, 1H, H-4), 2.28-2.05 (2 m, 2H), 1.97 (mc, 2H), 1.72 (mc, 1H).

Verbindung 13II:

IR (KBr): $\nu = 3320$ (NH), 1630 (Lactam-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.36$ (s, 1H, NH), 7.48 (dd, J = 7/1-2 Hz, 1H, H'-12), 7.36-7.26 (m, 6H, Phenyl-H, H'-9), 7.18, 7.12 (2 t/d, J = 7/1-2 Hz, 2H, H-10, H-11), 4.94 (bd, J = 9 Hz, 1H, H-13b), 4.90 (d/dd, $^2J = 13$ Hz, $^3J = 4.5/2$ Hz, 1H, H-7), 4.49 (bs, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 3.42-3.23 (4 d bzw. 2ABq, 2H, $\text{CH}_2\text{OBenzyl}$), 2.98 (t/d, $^2J = 12-13$ Hz, $^3J = 4$ Hz, 1H, H'-7), ~2.80 (mc, 2H, H-8, H'-8), 2.73 (mc, 1H, H'-4), 2.64 (d/dd, $^2J = 13$ Hz, $^3J = 6/<2$ Hz, 1H, H-4), 2.38 (dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 3$ Hz, 1H, H'-1), 2.18 (mc, 1H, H-2), 2.03 (mc, 1H, H'-3), 1.50 (mc, $^2J = 13-14$ Hz, $^3J = 12/9$ Hz, 1H, H-1), 1.34 (mc, $^2J = 13-14$ Hz, $^3J = 13/<2$ Hz, 1H, H-3); *Zuordnung austauschbar. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (374.5) Ber. C 76.98 H 6.94 N 7.48 Gef. 76.93 7.03 7.50

Variante 2: Eine Lösung von 1.1 g (2.7 mmol) 12 in 40 ml Toluol wird unter Einleiten von Stickstoff auf 140°C (Badtemperatur) erwärmt, wobei das Lösungsmittel langsam abdestilliert wird. Das abdestillierte Lösungsmittel wird durch Zugabe von Toluol ergänzt. Nach 5.5 h ist im DC noch Ausgangsmaterial sichtbar. Man erwärmt 15 h auf 160-170°C, dampft anschließend im Vakuum ein, verfährt weiter wie bei Variante 1 und erhält 530 mg (52%) gelbliches Öl.

2-Benzoyloxymethyl-2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (15): Eine Lösung von 9.1 g (24.3 mmol) 13 in 260 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung und Stickstoff mit 1.8 g (47.4 mmol) Lithiumalanat versetzt. Man erhitzt 1 h unter Rückfluß, kühlt ab und gibt vorsichtig 1.8 ml Methanol, 1.8 ml Wasser und 3.6 ml 2N Natronlauge zu. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Tetrahydrofuran und dampft ein. Man erhält 8.8 g nahezu farbloses Öl mit $R_f = 0.80$ (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1).

Diastereomerentrennung der Hydrochloride 15I und 15II: Eine Lösung von 3.7 g (10.3 mmol) 15 in 20 ml Methanol wird unter Eiskühlung langsam mit 3.0 ml (42 mmol) Acetylchlorid versetzt und 30 min gerührt. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 20 ml Toluol auf und dampft erneut ein. Durch fraktionierende Kristallisation aus Methanol werden insgesamt 2.45 g (60%) farblose Hydrochloride erhalten. Zunächst kristallisiert 15I mit Schmp. 211-219°C (2x aus Methanol). 15II reichert sich in der Mutterlauge an und wird in Form farblosler Kristalle mit Schmp. 253-257°C (2x aus Methanol) erhalten.

15I x HCl: IR (KBr): $\nu = 3430$, 3160, 2750-2300 (NH, NH') cm^{-1} .

15II x HCl: IR (KBr): $\nu = 3440$, 3160, 2750-2300 (NH, NH') cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}$ (397.0) Ber. C 72.62 H 7.36 N 7.06 Cl 8.93

15I x HCl Gef. 72.58 7.46 7.11 9.18

15II x HCl Gef. 72.55 7.42 7.10 9.84

Zur Aufnahme der NMR-Spektren wurden die Hydrochloride in die freien Amine übergeführt (Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Ethylacetat). Die freien Amine 15I und 15II lassen sich im DC nicht unterscheiden.

Verbindung 15I:

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ (s, 1H, NH), 7.43 (mc, 6H, H-9, Phenyl-H), 7.04 (mc, 2H, H-10, H-11), 6.83 (mc, 1H, H-12), 4.55 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 4.25 (bd bzw. dd, J = 4-6 Hz, 1H, H-13b), 3.47-3.30 (ABX*, $J_{AB} = 9$ Hz, $J_{AX} = 4$ Hz, $J_{BX} = 8-9$ Hz, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{-OBenzyl}$), 3.19 (d/dd, $^2J = 12$ Hz, $^3J = 6/2-3$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $^2J = 10-11$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H), 3.05-2.80 (m, 4H), 2.69-2.50 (m, 2H), 2.34 (dd, $^2J = 13$ Hz, $^3J = 6$ Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.61 (mc, 1H), 1.26 (mc, 1H).

Verbindung 15II:

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (s, 1H, NH), 7.47 (dd, J = 7/<2 Hz, 1H, H-12**), 7.40-7.19 (m, 6H, H-9**, Phenyl-H), 7.13, 7.07 (2 t/d, J = 7/<2 Hz, 2H, H-10, H-11), 4.53 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 3.98 (dd, $^2J = 10$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1H, H-13b), 3.41-3.22 (ABX*, $J_{AB} = 8$ Hz, $J_{AX} = 6$ Hz, $J_{BX} = 7-8$ Hz, 2H, $\text{CHCH}_2\text{OBenzyl}$), 3.10 (mc, 1H), 2.96-2.56 (m, 5H), 2.26 (dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1H, H'-1), 2.16 (mc, 1H, H'-3), 1.98-1.62 (m, 3H, H-4, H'-4, H-2), 1.52 (mc, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 12/9-10$ Hz, 1H, H-1) 1.36-1.10 (m, 1H); *AB-Teil; ** Zuordnung austauschbar.

Die Reduktion der getrennten Lactame 13I und 13II führt unter den oben genannten Bedingungen selektiv zu den Aminen 15I und 15II.

6,6-Diethoxy-4,4-(diethoxycarbonyl)-hexansäuremethylester (17a): Eine Mischung von 1.5 g (5.7 mmol) 16^{1,14}, 30 ml absolutem Acetonitril, 0.79 g (5.7 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat, 30 mg (0.092 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid und 0.59 g (7.1 mmol) Acrylsäuremethylester wird 5h unter Rückfluß erwärmt. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 50 ml Ethylacetat auf, wäscht die Lösung mit Wasser und dampft ein. Nach flash-Chromatographie ($\phi = 2$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) werden 1.95 g (94%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten; $R_f = 0.64$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 85:15).

IR (Film): $\nu = 1735$ (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.53$ (t, J = 6 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 4.20 (q, J = 7 Hz, 4H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$),

3.68 (s, 3H, COOCH₃), 3.65, 3.47 (2 mc, 4H, OCH₂CH₃), 2.25 (mc, 6H, CH₂), 1.24, 1.19 (2 t, 12 H, CH₂CH₃).

C₁₇H₃₀O₆ (362.4) Ber. C 56.34 H 8.34

Gef. 56.17 8.46

6,6-Diethoxy-4,4-(diethoxycarbonyl)-hexansäurebenzylester (17c): Zu einer Mischung von 25.4 g (92 mmol) 16^{1,14}, 70 ml absol. Acetonitril, 18.6 g (135 mmol) Kaliumcarbonat und 0.3 g (0.92 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid läßt man unter Stickstoff 14.9 g (95 mmol) Acrylsäurebenzylester tropfen. Man rührt 8h bei 40°C, 3h unter Rückfluß, dampft im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in 150 ml Ethylacetat auf. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach flash-Chromatographie (Ø = 7.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) werden 29.5 g (73%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten; R_f = 0.57 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15).

IR (Film): ν = 1735 (Ester-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (bs, 5H, Ar-H), 5.11 (s, 2H, OCH₂Phenyl), 4.52 (t, J = 5-6 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 4.16 (q, J = 7 Hz, 4H, COOCH₂CH₃), 3.63, 3.44 (2 mc, 4H, OCH₂CH₃), 2.42-2.28 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.25 (d, J = 5-6 Hz, 2H, CH₂CH), 1.24, 1.16 (2 t, J = 7 Hz, 12H, CH₂CH₃).

C₂₃H₃₄O₆ (438.5).

6,6-Diethoxy-4,4-(diethoxycarbonyl)-hexansäure (18): In eine Lösung von 9.7 g (22 mmol) 17c in 100 ml Isopropanol wird nach Zugabe von 3.9 g 10proz. Pd/Aktivkohle solange Wasserstoff eingeleitet bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (ca. 2-3h). Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Methanol und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie (Ø = 7.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) werden 6.3 g (82%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten; R_f = 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

IR (Film): ν = 1730 (CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 10.1-9.5 (breit, 1H, COOH), 4.47 (t, J = 5-6 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 4.13 (q, J = 7 Hz, 4H, COOCH₂CH₃), 3.50 (mc, 4H, OCH₂CH₃), 2.4-2.15 (mc, 6H, CH₂), 1.23, 1.13 (2 t, J = 7 Hz, 12H, CH₂CH₃).

C₁₆H₂₈O₆ (348.2).

N-[2-(3-Indolyl)ethyl]-6,6-diethoxy-4,4-(diethoxycarbonyl)-hexansäureamid (19): Eine Lösung von 9.7 g (ca. 27.8 mmol) rohem 18 in 200 ml absolutem Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 6.9 g (33.4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach 10 min Rühren werden 4.4 g (27.5 mmol) Tryptamin zugegeben. Man rührt 15 h bei Raumtemperatur, filtriert, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie (Ø = 7 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) erhält man 11.4 g (86%) farbloses Öl, das sich beim Stehen rasch gelblich färbt; R_f = 0.45 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

IR (Film): ν = 3400, 3310 (NH), 1735 (Ester-CO) 1660, 1650 sh (Amid-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (bs, 1H, NH), 7.59 (bd, J = 7.5 Hz, 1H, H-5*), 7.36 (d/dd, J = 8/2 Hz, 1H, H-8*), 7.20, 7.11 (2 t**, J ~ 8 Hz, 2H, H-6*, H-7*), 7.03 (d, J ~ 2 Hz, 1H, H-2*), 5.57 (bt, J = 5-6 Hz, 1H, NHCO), 4.52 (t, J = 5-6 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 4H, COOCH₂CH₃), 3.69-3.53 (m, 4H, OCH₂CH₃, CH₂NCO), 3.50-3.36 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.96 (t, J = 6 Hz, 2H, Ar-CH₂CH₂), 2.31-2.02 (m, 6H, CH₂), 1.23, 1.14 (2 t, J = 7.2 Hz, 12H, CH₂CH₃); *Indol-Bezifferung, **weitere Feinstruktur.

C₂₆H₂₈N₂O₇ (480.5).

2,2-(Diethoxycarbonyl)-2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-5-on (20): Eine Mischung von 5.3 g (11 mmol) 19, 40 mg (0.27 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 50 ml Acetonitril wird 15 h bei Raumtemperatur und 6h unter Rückfluß gerührt. Man dampft ein und reinigt den Rückstand durch flash-Chromatographie (Ø = 5.5 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1-4:1), Man erhält 2.95 g (67%) farblose Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Methylacetat den Schmp. 223-224.5°C zeigen; R_f = 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

IR (KBr): ν = 3340 (NH), 1730 (Ester-CO), 1630 (Lactam-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (s, 1H, NH), 7.49, 7.36 (2 d*, J = 8 Hz, 2H, H-9, H-12), 7.20, 7.11 (2 t*, J = 8 Hz, 2H, H-10, H-11), 5.07 (bd, J = 9 Hz, 1H, H-13b), 4.84 (d/dd, ²J = 12-13 Hz, ³J = 5/2-3 Hz, 1H, H-7), 4.48-4.07 (2 m, 4H, COOCH₂CH₃), 2.99 (t/d, ²J = 12 Hz, ³J = 4 Hz, 1H, H'-7), 2.91-2.58 (m, 6H, H-8, H'-8, H'-1, H'-1, H-4**, H'-4**), 2.24 (mc, 1H, H-3**), 1.97 (dd, ²J = 15 Hz, ³J = 9 Hz, 1H, H'-3**); *mit weiterer Feinaufspaltung, **Zuordnung austauschbar.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 398 (M⁺, 54), 370 (M-C₂H₄, 15), 353 (M-C₂H₅O, 13), 342 (M-C₂H₄CO, 69), 297 (48), 296 (29), 270 (36), 269 (23), 251 (50), 250 (10), 225 (31), 224 (20), 197 (62), 184 (48), 183 (25), 171 (100), 169 (79), 156 (27), 155 (28), 144 (24), 143 (19), 142 (12), 127 (20).

5-Oxo-2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-2-carbonsäure-ethylester 21I,II: Eine Lösung von 1.0 g (2.5 mmol) 20 in 80 ml Dimethylsulfoxid wird mit 0.045 ml (2.5 mmol) Wasser und 220 mg (5 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Man rührt unter Stickstoff 5 h bei 170-180°C (Bad), kühlt ab und dampft ein. Man nimmt in 50 ml Dichlormethan auf, wäscht die Lösung dreimal mit Wasser, dampft ein und reinigt den Rückstand durch flash-Chromatographie (Ø = 2 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 7:1). Man erhält 210 mg 21 I (R_f = 0.31 gleiches Laufmittel) als hellgelben Feststoff mit Schmp. 75°C (nach Erweichen bei 70°C) und 440 mg 21 II als gelblichen Feststoff, der nach Umkristallisieren aus Methylacetat den Schmp 189-190°C zeigt (R_f = 0.21, obiges Laufmittel). Außerdem werden noch 140 mg Mischfraktion erhalten (Gesamtausbeute 96%). Verbindung 21 I.

IR (KBr): ν = 3400, 3280 (NH), 1725 (Ester-CO), 1635 (Lactam-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (bs, 1H, NH), 7.49, 7.33 (2 bd, J = 7-8 Hz, 2H, H-9, H-12), 7.18, 7.10 (2 t/d, J = 7-8/1-2 Hz, 2H, H-10, H-11), 5.14 (bd, J = 9-10 Hz, 1H, H-13b), 4.88 (d/dd, ²J = 13 Hz, ³J = 5/2-3 Hz, 1H, H-7), 4.29 (q, J = 7.5 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 3.05-2.41 (m, 8H) 2.03-1.80 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃).

Verbindung 21 II. IR (KBr): ν = 3360, 3190 (NH), 1740, 1725 (Ester-CO), 1620 (Lactam-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (bs, 1H, NH), 7.51, 7.32 (2 bd bzw. dd, J = 7-8/1-2 Hz, 2H, H-9,

H-12), 7.18, 7.11 (2 t/d, J = 7-8/1-2 Hz, 2H, H-10, H-11), 4.97 (bd, J = 10 Hz, 1H, H-13b), 4.91 (d/dd, $^2J = 13$ Hz, $^3J = 4-5/2-3$ Hz, 1H, H-7), 4.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 3.03 (t/d, $^2J = 12$ Hz, $^3J = 3.5-4$ Hz, 1H, H'-7), 2.92-2.65 (m, 5H, H, H'-8, H, H'-4, H-2), 2.53 (dd, $^2J = 14-15$ Hz, 1H, H'-1), 2.28 (mc, 1H, H'-3), 2.02-1.70 (m, 2H, H-3, H-1), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃).
 C₁₉H₂₂N₂O₃ (326.4) Ber. C 69.92 H 6.79 N 8.58
 Gef. 69.96 6.81 8.61

2-Hydroxymethyl-2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (22): Eine Lösung von 600 mg (1.8 mmol) 21I,II in 10 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff und Eiskühlung mit 210 mg (5.5 mmol) Lithiumalanat versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, rührt 30 min unter Rückfluß, läßt abkühlen und versetzt mit 0.2 ml Ethanol, 0.2 ml Wasser und 0.4 ml 2N Natronlauge. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats erhält man 420 mg (84%) hellgelben Feststoff; R_r = 0.5 (Aluminiumoxid, Ethylacetat/Ethanol 10:1).

IR (KBr): $\nu = 3410, 3220$ (NH, OH) cm⁻¹.

Anmerkung: Die Reduktion der getrennten Diastereomeren 21 I und 21 II führt unter identischen Bedingungen zu den Diastereomeren 22I und 22II.

Nach Lösen in wenig Methanol und Zugabe von einem Überschuß an Acetylchlorid werden nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol die Hydrochloride als farblose Feststoffe erhalten.

22I x HCl: Schmp. 261-263°C. IR (KBr): $\nu = 3400, 3240$ breit (NH, OH) cm⁻¹.

22II x HCl: Schmp. 253-255°C. IR (KBr): $\nu = 3420, 3260$ (NH, OH) cm⁻¹.

C₁₇H₂₃ClN₂O (306.8) Ber. C 66.54 H 7.56 N 9.13 Cl 11.55

Gef. 66.45 7.48 9.17 11.70

2-Acetoxyethyl-2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (23): Eine Lösung von 390 mg (1.44 mmol) 22 in 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin wird lh bei 40°C aufbewahrt. Der Rückstand wird unter Zusatz von Toluol eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\phi = 2$ cm, Laufmittelgradient Ethylacetat-Ethylacetat/Ethanol 5:1) erhält man 320 mg (71%) gelbliches Öl, das im DC zwei Flecken aufweist: R_r = 0.29 (23I) und 0.24 (23II) (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 5:1).

IR (Film): $\nu = 3600-3150$ (NH), 1730 (Ester-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.49$ (bs, 1H, NH), 7.46, 7.34 (bd bzw. dd, J = 7-8/1-2 Hz, 2H, H-9, H-12), 7.14, 7.08 (2 t/d, J = 7-8/1-2 Hz, 2H, H-10, H-11), 4.32 (dd, J = 11-12/8-9 Hz, 1H, CH₂OCOCH₃), 3.98 (mc, 1H, H-13b), 3.91 (dd, J = 11-12/4-5 Hz, 1H, CH₂OCOCH₃), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.03-2.58 (m, 4H), 2.27-2.00 (m*, 6H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.44-1.22 (m, 2H); * überlagert s bei 2.16 (3H, OCOCH₃).

C₁₉H₂₅N₂O₂ (312.4).

3-Benzoyloxycarbonyl-7-benzoyloxymethyl-9-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacyclo-undecino[5,4-b]indol (24I,II): Eine Lösung von 14.4 g (40 mmol) 15I,II in 1000 ml Tetrahydrofuran wird halbiert und in zwei parallelen Ansätzen unter Eiskühlung jeweils mit 11 g (100 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat und 9 ml (63 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen, fügt jeweils 50 ml (2.75 mol) Wasser zu und rührt 16h bei 50°C. Beide Ansätze werden im Vakuum eingedampft, die öligen Rückstände in jeweils 150 ml Ethylacetat aufgenommen und vereinigt. Man wäscht die organische Lösung mit 2N Natronlauge und Wasser und dampft ein. Im DC (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) ist ein Flecken mit R_r = 0.48, im Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 3:2 sind zwei Flecken mit R_r = 0.61 (24I) und 0.51 (24II) zu erkennen. Bei der anschließend durchgeführten flash-Chromatographie (2 Säulen mit $\phi = 7.5$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) werden vier Fraktionen eluiert, die unterschiedliche Anteile der diastereomeren Produkte enthalten. Nach Eindampfen und Digerieren mit Cyclohexan werden aus den ersten drei Fraktionen 6.9 g 24I als farbloser Feststoff mit Schmp. 154-154.5°C erhalten. Die vierte Fraktion ergibt 770 mg 24II als farblosen Schaum. Die Mutterlauge der Fraktionen I-III werden eingedampft (10.7 g) und erneut chromatographiert ($\phi = 7.5$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15-70:30). Man erhält 2.42 g 24II und 4.17 g einer Mischfraktion (Gesamtausbeute 69%, bezogen auf 13).

Verbindung 24I.

IR (KBr): $\nu = 3410, 3250$ (NH, OH), 1685 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.45$ (s, 1H, NH), 7.58-7.03 (m, 14H, Indol-H, Phenyl-H), 5.23-4.95 (m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.83, 4.11 (2 mc, 2H), 4.43 (mc, 2H, OCH₂Phenyl), 3.46 (mc, 1H), 3.30 (mc, 2H), 3.05 (mc, 3H), 2.69-2.06 (3 mc, 3H), 1.9-1.5 (m, 3H), 1.14-0.8 (m, 2H), 0.46 (bt, 1H, H-5).

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

Gef. 75.02 7.11 5.45

Verbindung 24II.

IR (KBr): $\nu = 3600-3150$ (OH, NH), 1720-1660 br (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.52$ (s, 1H, NH), 7.50-7.03 (m, 14H, Indol-H, Phenyl-H), 5.2-4.8 (m, 3H), 4.38 (bs, 2H, OCH₂Phenyl), 4.07 (mc, 1H), 3.48 (mc, 1H), 3.38-2.43 (m, 6H), 2.06, 1.91 (2 mc, 2H), 1.78-1.48 (m, 2H), 1.45-0.7 (m, 4H).

Unter identischen Bedingungen wurden auch die aus den Hydrochloriden hergestellten Amine 15I und 15II umgesetzt. Aus 150 mg (0.41 mmol) 15I werden so 150 mg (70%) 24II mit R_r = 0.27 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) erhalten. Die Umsetzung von 140 mg (0.39 mmol) 15II führt zu 145 mg (73%) 24I mit R_r = 0.33 (Kieselgel, (Cyclohexan/Ethylacetat 7:3)).

3-Benzoyloxycarbonyl-7-hydroxymethyl-9-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino-[5,4-b]indol (25) und 3-Benzoyloxycarbonyl-9,7-epoxymethano-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol (26): Eine Lösung von 2.3 g (ca. 8.7 mmol) 22 (Rohprodukt) in 90 ml Tetrahydrofuran wird mit 8.5 g (80 mmol) Natriumcarbonat und 9 ml Wasser versetzt. Man tropft bei 50°C innerhalb von lh 3.0 ml (21 mmol) Chlorameisensäurebenzylester zu und rührt weitere 2h bei 50°C und 15 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum ein, versetzt mit 100 ml Ethylacetat, wäscht die organische Lösung mit 2N Natronlauge und Wasser und dampft ein. Nach

flash-Chromatographie ($\emptyset = 3$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) wird ein Öl erhalten, aus dem nach Lösen in Ethylacetat und Zugabe von Cyclohexan 560 mg (16%) farblosener Feststoff (26) mit Schmp. 142-143°C ausfallen; $R_f = 0.35$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Die Mutterlauge wird erneut durch flash-Chromatographie ($\emptyset = 2$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Dabei werden 380 mg (10%) 25 als Öl sowie eine Vorfraktion erhalten, die hauptsächlich 25 enthält.

Verbindung 25: IR (KBr): $\nu = 3600-3200$ (NH, OH), 1685 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.41, 8.32$ (2 bs, 0.6H, NH), 7.60-7.06 (m, 11.4 H, NH, OH, Phenyl-H, Indol-H), 5.33-4.6 (m, 2H), 4.4-2.7 (m, 8H), 2.38-0.36 (m, 8H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (422.5)

Verbindung 26: IR (KBr): $\nu = 3330$ (NH), 1695 breit (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.51$ (s, 1H, NH), 7.54-7.02 (m, 9H, Indol-H, Phenyl-H), 5.32 (mc, 1H, H-9?), 5.26-5.07 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.46-3.83 (3 m, und t*, 3H), 3.72-3.34 (2 m, und dd**, 2H), 3.14 (mc, 1H), 3.02-1.3 (m, 9H); *t bei 3.93 (J = 8-9 Hz, 1H, $\text{OCHH}'\text{CH}$); **dd bei 3.44 (J = 11/8 Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{CH}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 404 (M^+ , 24), 269 (46), 198 (14), 168 (8), 167 (7), 158 (15), 156 (9), 144 (25), 143 (17), 130 (17), 91 (100, C_7H_7^+).

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (404.5).

3-Benzoyloxycarbonyl-7-benzoyloxymethyl-9-acetoxy-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacyclo-undecino[5,4-b]indol (27):

Verbindung (27I): Eine Lösung von 4.0 g (7.8 mmol) 24I in 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin wird 1 h bei 40°C gerührt und anschließend unter Zugabe von Toluol eingedampft. Durch flash-Chromatographie ($\emptyset = 4.5$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15) werden 4.24 g (98%) 27I als farblosener Schaum erhalten; $R_f = 0.55$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3).

IR (KBr): $\nu = 3430$ sh, 3330 (NH), 1740 (Ester-CO), 1710 sh, 1690 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (s, 1H, NH), 7.53 (bd, 1H, H-11 oder H-14), 7.46-7.06 (m, 13H, Indol-H, Phenyl-H), 5.95 (dd, J = 8-9/ ~2 Hz, 1H, H-9), 5.64 (mc, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.43 (mc, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 4.08 (d/dd, $^2J = 13\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.0 (m, 6H), 2.58-2.29 (m, 1H), 2.14 (bd, J = 12 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3), 1.95-1.50 (m, 3H), 1.30-0.9 (2m, 2H), 0.54 (mc, 1H).

Verbindung 27II: Die analog durchgeführte Umsetzung von 2.25 g (4.39 mmol) 26II führt zu 2.35 g (97%) 27II als farblosen Schaum; $R_f = 0.49$ (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3).

IR (KBr): $\nu = 3430$ sh, 3330 (NH), 1740 (Ester-CO), 1710-1670 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17$ (s, 1H, NH), 7.55-7.04 (m, 14 H, Indol-H, Phenyl-H), 6.32 (dd, J = 10-11/5 Hz, 1H, H-9), 5.21-4.81 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.53 (bs, 2H, $\text{OCH}_2\text{-Phenyl}$), 4.02 (mc, 1H), 3.54-3.0 (m, 6H), 2.77 (mc, 1H), 2.27 (bt, J = 12-13 Hz, 1H), 2.01 (bs, 3H, OCOCH_3), 2.0-1.1 (m, 6H).

$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ (554.7) Ber. C 73.62 H 6.91 N 5.05

Gef. 73.80 7.08 4.85

3-Benzoyloxycarbonyl-7-benzoyloxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäurenitril (28):

Ein Gemisch aus 3.0 g (5.4 mmol) 27I, 220 mg (0.68 mmol) Tetra-n-butylammoniumbromid, 49 mg (0.33 mmol) Natriumiodid und 220 ml einfach destilliertem Toluol wird unter Stickstoff zum Sieden erhitzt und mit 7.3 g (143 mmol) fein gepulvertem Natriumcyanid versetzt. Man kocht 2 h unter Rückfluß, kühlt ab, filtriert, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie ($\emptyset = 4$ cm, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15-70:30) werden 2.76 g (98%) farblosener Schaum erhalten. Das DC (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) zeigt zwei Flecken mit $R_f = 0.46$ und 0.33 von vergleichbarer Intensität.

IR (KBr): $\nu = 3400$ sh, 3300 (NH), 2240 (CN), 1710-1670 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.43$ (s, 1H, NH), 7.58-7.03 (m, 14H, Indol-H, Phenyl-H), 5.27-4.85 (m, 2H, $\text{NCOOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.54-4.29 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 4.28-3.88 (m, 2H), 3.57-2.89 (m, 5H), 2.86-2.16 (2 m, 3H), 2.0-0.4 (mehrere m, 6H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ (521.7) Ber. C 75.98 H 6.76 N 8.06

Gef. 75.95 6.86 7.98

Anmerkung: Die Umsetzung von 1.05 g (1.9 mmol) 27II führt unter den genannten Bedingungen zu 950 mg (96%) der diastereomeren Nitrile.

3-Benzoyloxycarbonyl-7-benzoyloxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-7-carbonsäureamid (29I,II):

Eine Lösung von 2.5 g (4.8 mmol) 28 in 100 ml Ethanol wird unter Eiskühlung mit 2.6 ml (5.2 mmol) 2N Natronlauge und 1.8 ml (17.8 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Man rührt 3 d bei Raumtemperatur und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt, mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Lösung wird mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\emptyset = 3$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) werden 2.34 g (90%) farblosener Schaum erhalten; $R_f = 0.29$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

IR (KBr): $\nu = 3420, 3340, 3210$ sh (NH), 1675 breit (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.0^*$, 8.91 (2 bs, 1H, NH), 7.52-7.03 (m, 14 H, Indol-H, Phenyl-H), 5.87-4.90, 4.53-3.83 (m, 8H, CONH_2 , $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$, H-9, H-2?), 3.66-2.24 (m, 8H), 1.95-0.59 (m, 6H); *geringere Intensität.

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ (539.7) Ber. C 73.45 H 6.91 N 7.79

Gef. 73.24 7.12 7.68

3-Benzoyloxycarbonyl-7-benzoyloxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester (30):

Eine Lösung von 1.34 g (2.48 mmol) 29 in 30 ml absolutem Methanol wird mit 20 g Amberlyst[®]15 versetzt und 5 d bei 60°C gerührt. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Methanol und dampft ein. Nach flash-Chromatographie ($\emptyset = 2$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1) werden 1.07 (77%) farblosener Schaum erhalten; $R_f = 0.67$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1); $R_f = 0.40$ (geringere Intensität)/0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15).

IR (KBr): $\nu = 3380$ (NH), 1740 (Ester-CO), 1700 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.57^*$, 8.52 (bs, 1H, NH), 7.51-7.02 (m, 14H, Ar-H, Indol-H), 5.23-4.83

(m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.62-3.87 (m, 1H), 4.35 (bs, 2H, OCH₂Phenyl), 4.11 (dd, J = 12-13/~5 Hz, 1H, H-9), 3.67 (bs, 3H, COOCH₃), 3.52-2.46 (mehrere m, 7H), 2.32 (t/d, J = 12-13/~2 Hz, 1H), 1.79 (mc, 2H), 1.54 (mc, 1H), 1.40-0.54 (mehrere m, 3H); *geringere Intensität.
C₃₄H₃₈N₂O₅ (554.7) Ber. C 73.62 H 6.91 N 5.05
Gef. 73.66 6.80 4.87

7-Hydroxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester (32): Eine Lösung von 2.25 g (4.0 mmol) 30 in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran und 10 ml Essigsäure wird mit Stickstoff gesättigt und mit 420 mg Pd/Aktivkohle (10proz.) versetzt. Man leitet unter Rühren 6 h bei 40-50°C Wasserstoff ein und rührt den Ansatz weitere 15 h unter Wasserstoff. Im DC sind zwei Substanzen mit R_f = 0.52 (31) und 0.11 (32) (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 5:1) zu erkennen. Man hydriert weitere 4 h bei 40-50°C, filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat, dampft das Filtrat ein und erhält 32.

3-Benzoyloxycarbonyl-7-hydroxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester (33): Das Rohprodukt 32 wird in 50 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 0.70 ml (4.9 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 15h und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingedampft und durch flash-Chromatographie (Ø = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhält 1.7 g (91%, bezogen auf 30) farbloses Öl; R_f = 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1).
IR (Film): ν = 3400 breit (NH,OH), 1735 (Ester-CO), 1700 (Urethan-CO) cm⁻¹.
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.90, 8.76 (geringere Intensität) (bs, 1H, NH), 7.56-7.03 (m, 9H, Indol-H, Phenyl-H), 5.32-4.74 (m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.35-3.50 (mehrere m, 1.5 H), 4.14 (dd, J = 13/4-5 Hz, 1H, H-9), 3.67 (bs, 3H, COOCH₃), 3.49-2.56 (mehrere m, 6H), 2.47-1.88 (m, 2.5H), 1.84-0.49 (m, 6H).
C₂₇H₃₂N₂O₅ (464.5)

3-Benzoyloxycarbonyl-7-methansulfonyloxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester (34): Eine Lösung von 1.25 g (2.7 mmol) 33 in 40 ml absolutem Dichlormethan wird bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.76 ml (5.5 mmol) Triethylamin und 0.46 ml (5.9 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 2h bei Raumtemperatur, wäscht die organische Lösung mit konz. Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dampft ein. Nach flash-Chromatographie (Ø = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1-15:1) werden 1.4 g (96%) farbloser Schaum erhalten; R_f = 0.54 / 0.62 (geringere Intensität) (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).
IR (KBr): ν = 3400 (NH), 1740 (Ester-CO), 1700 (Urethan-CO) cm⁻¹.
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.57 (bs, 1H, NH), 7.56-6.86 (m, 9H, Indol-H, Phenyl-H), 5.3-4.6 (m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.08 (dd, J = 12/4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 2.88 (s, 3H, OSO₂CH₃), 4.0-2.6 (m, 7H), 2.19 (mc, 1H), 1.85-0.7 (m, 7H).
C₂₈H₃₄N₂O₇S (542.7) Ber. C 61.98 H 6.32 N 5.16 S 5.91
Gef. 62.43 6.28 4.80 5.57

3-Benzoyloxycarbonyl-7-benzoyloxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäure (35): Zu einer Lösung von 2.0 g (50 mmol) Natriumhydroxid in 18 ml Ethanol und 12 ml Wasser werden 1.58 g (2.84 mmol) 30 (Diastereomerenmischung nach DC etwa 1:1) gegeben. Man rührt 70 min bei 100°C, engt die Lösung auf ein Drittel des Volumens ein und versetzt mit 20 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat. Man säuert mit konz. Salzsäure an und rührt 30 min. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1.53 g (quantitativ) farblosen Schaum; R_f = 0.20 (geringere Intensität)/0.16 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 7:3).
Für die spektroskopischen Untersuchungen wird eine Probe von 35 durch flash-Chromatographie (Ø = 2 cm, Dichlormethan-Ethylacetat 15:1-4:1) gereinigt. Man erhält aus 970 mg Rohprodukt 690 mg (71%) farbloses Öl, das im DC Zeretzungsprodukte mit geringerer Polarität erkennen läßt.
IR (Film): ν = 3420 sh, 3320 (NH, COOH), 1690-1680 (breit, CO) cm⁻¹.
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.72-8.45 (mehrere s, 1H, NH), 7.51-6.9 (m, 15H, Indol-H, Phenyl-H, COOH), 5.21-4.76 (m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.51-3.75 (m, 3H, OCH₂Phenyl, H-9), 3.6-2.45 (m, 7H), 2.43-0.51 (m, 8H).
C₃₃H₃₈N₂O₅ (540.7).

3-Benzoyloxycarbonyl-7-benzoyloxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäurepentafluorphenylester (36): Eine Lösung von 1.6 g (2.9 mmol) 35 in 50 ml Ethylacetat wird unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß mit 670 mg (3.25 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 600 mg (3.26 mmol) Pentafluorphenol versetzt. Man rührt 15h bei Raumtemperatur, filtriert, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan und dampft im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie (Ø = 3 cm, Dichlormethan) werden 1.95 g (95%) farbloser Schaum erhalten; R_f = 0.42 (deutlich schwächer)/0.38 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15).
IR (KBr): ν = 3430, 3320 sh (NH), 1785 (Ester-CO), 1690 breit (Urethan-CO) cm⁻¹.
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.35 (bs, 1H, NH), 7.64-7.05 (m, 14H, Indol-H, Phenyl-H), 5.3-4.85 (m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.57-4.0 (m, 3.5H), 3.65-2.87 (m, 5.5H), 2.71 (mc, 1H), 2.46 (t/d, ²J = 12-13 Hz, 1H), 2.05-0.53 (m, 7H).
C₃₉H₃₅F₅N₂O₅ (706.7) Ber. C 66.26 H 4.99 N 3.96
Gef. 66.19 4.84 4.08

7-Benzoyloxymethyl-3,9-methano-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-15-on (37): Eine Lösung von 2.15 g (3.0 mmol) 36 in 50 ml absolutem Ethylacetat wird mit Stickstoff gesättigt und mit 1.0 g Pd/Aktivkohle (10proz.) versetzt. Man leitet bei 40-50°C 1h Wasserstoff durch die Lösung, filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat und dampft im Vakuum ein. Nach

flash-Chromatographie ($\emptyset = 2$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1-4:1) werden 820 mg (69%) farblose Kristalle erhalten, die nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Ethylacetat den Schmp. 205–206°C zeigen; $R_f = 0.36$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

Anmerkung: Der eingesetzte Ester **36** zeigte im DC zwei Flecken im Verhältnis von etwa 10:1. Das Reaktionsprodukt **37** ist im DC einheitlich.

IR (KBr): $\nu = 3420, 3200$ (NH), 1645, 1625 (Lactam-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.12$ (s, 1H, NH), 7.40 (bd, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.36–7.22 (m, 5H, Phenyl-H), 7.22 (bd, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-14), 7.11, 7.07 (2 t/d, $J = 7.5/1.5$ Hz, 2H, H-12, H-13), 4.41 (AB, $J_{AB} = 11$ –12 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 4.33 (dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 6$ Hz, 1H, H-4), 4.27 (bt, $^2J = 13$ Hz, $^3J = 12/2$ Hz, 1H, H-2), 3.80 (dd, $^3J = 11.5/7$ Hz, 1H, H-9), 3.39 (d/dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 4.5/3.5$ Hz, 1H, H'-2), 3.18, 3.14 (2 ABq überlagert, $J_{AB} = 9$ Hz, 2H, CH_2OBz), 3.01 (d/dd, $^2J = 16$ Hz, $^3J = 4.5/2$ Hz, 1H, H-1), 2.92 (dd/d, $^2J = 16$ Hz, $^3J = 12/2$ –3 Hz, 1H, H'-1), 2.76 (dd/d, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 11/6$ Hz, H'-4), 2.44 (mc, $^2J = 13$ –14 Hz, $^3J = 11$ –12/6–7 Hz, und weitere kleinere Kopplungen, 1H, H-5), 2.37 (b dd, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 7$ Hz, 1H, H'-8), 1.98 (mc, $^2J = 14$ Hz, $^3J = 11.5/10$ Hz, $^4J = 2$ –3 Hz, 1H, H-8), 1.86 (mc, 1H, H-7), 1.75 (mc, 1H, H-6), 1.70 (mc, 1H, H'-5), 1.07 (mc, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.45$ (CO), 138.46 (C_α), 135.46 (C-10a), 131.60 (C-9a), 128.41 (C_β), 128.11 (C-14a), 127.68, 127.61 (Co, p), 121.65 (C-12), 119.34 (C-14), 117.83 (C-13), 110.70 (C-11), 110.07 (C-14b), 76.61 (CH_2OBz), 72.76 ($\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 54.74 (C-4), 52.31 (C-2), 49.66 (C-9), 41.20 (C-8), 38.36 (C-7), 30.55 (C-6), 27.04 (C-5), 25.44 (C-1).

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (388.5) Ber. C 77.29 H 7.26 N 7.21

Gef. 77.53 7.38 7.11

7-Benzoyloxymethyl-9-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-3,9-methano-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-15-on (40):

a) Umsetzung zum Chlorindolenin **38**.

Eine Lösung von 410 mg (1.05 mmol) **37** und 0.15 ml (1.07 mmol) Triethylamin in 15 ml absolutem Dichlormethan wird unter Rückkühlung und Stickstoff mit soviel einer ca. 0.7 molaren tert. Butylhypochlorit-Lösung (in Tetrachlormethan/Dichlormethan 1:1) versetzt bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das entstandene Produkt hat den R_f -Wert 0.56 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 1:1).

b) Kupplung von **38** mit N,N-Dimethyl-m-anisidin

Eine entsprechend a) hergestellte Lösung von **38** wird unter Eiskühlung mit 155 mg (1.03 mmol) N,N-Dimethyl-m-anisidin und 0.33 ml (2.7 mmol) Bortrifluorid-Diethyletherat versetzt. Man rührt lh bei 0°C, läßt auf Raumtemperatur erwärmen, versetzt mit 10 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und rührt 20 min. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\emptyset = 2$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 10:4:1) werden 340 mg (60%) farblosler Schaum erhalten; $R_f = 0.58$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

IR (KBr): $\nu = 3455$ (NH), 1650, 1620, 1570, 1520 (Lactam-CO, arom.C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (bs, 1H, NH), 7.50–7.26, 7.19–6.98, 6.18 (2 m und mc, 6H + 4H + 2H, Indol-H, Phenyl-H, Anisidin-H), 4.58 (AB, $J_{AB} = 12$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{Phenyl}$), 4.39–4.23 (m, 2H, H-4, H-2), 3.62 (d/t, $^2J = 14$ Hz, 1H, H'-2), 3.44–2.95 (m und 2 s*, 13H), 2.77 (mc, 1H, H'-4), 2.45 (mc, 1H, H-5), 2.28 (mc, 1H, H'-8), 2.05–1.54 (2 m, 4H, H-8, H-7, H-6, H'-5), 1.04 (mc, 1H, H-6); * 3.29, 2.98 (2 s, COOCH_3 , N- CH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 537 (M^+ , 15), 446 (M-C₇H₇, 2), 430 (M-C₇H₇O, 5), 319 (6), 316 (6), 305 (6), 176 (24), 164 (9), 130 (6), 91 (C₇H₇⁺, 100).

$\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ (537.7).

3-Benzoyloxycarbonyl-7-methansulfonyloxymethyl-9-(4-dimethylamino-2-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester (42) und 3-Benzoyloxycarbonyl-7-methansulfonyloxymethyl-1,2,3,4,5,6,7,10-octahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester (43):

a) Chlorindolenin **41**

Eine Lösung von 1.0 g (1.8 mmol) **34** in 15 ml absolutem Dichlormethan wird mit 0.256 ml (1.8 mmol) Triethylamin versetzt und bei -40°C bis -50°C mit einer 0.7–0.8 molaren tert. Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan versetzt. Nach Zugabe von 2.4 ml Lösung läßt sich im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisen. Es ist ein einheitliches Produkt mit $R_f = 0.25$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) entstanden.

b) Versuch zur Reinigung von **41**; Olefin **43**.

Eine entsprechend a) aus 530 mg (0.97 mmol) **34** hergestellte Lösung von **41** wird zweimal mit Eiswasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und durch flash-Chromatographie ($\emptyset = 1$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) gereinigt. Man erhält 330 mg (63%) farbloses Öl **43** mit $R_f = 0.39$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1). Verbindung **43** entsteht auch beim Aufbewahren von **41** in Lösung.

IR (Film): $\nu = 3310$ (NH), 1725 sh (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.66$ (bs, 1H, NH), 7.62–7.06 (m, 9H, Ar-H), 6.13 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-8), 5.19–4.87 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.25–3.90 (m, 3H), 3.81 (bs, 3H, COOCH_3), 3.90–2.80 (m, 6H), 2.99 (bs, 3H, OSO_2CH_3), 2.10–1.17 (mehrere m, 4H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (540.6).

c) Kupplung von **41** mit N,N-Dimethyl-m-anisidin.

Eine nach a) frisch hergestellte Lösung von **41** (ca. 1.8 mmol) wird mit 260 mg (1.78 mmol) N,N-Dimethyl-m-anisidin und bei -40°C mit 0.45 ml (3.66 mmol) Bortrifluorid-Diethyletherat versetzt. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und 2h unter Rückfluß, kühlt ab, versetzt mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, rührt 20 min und trennt die Phasen. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan, vereinigt die organischen Phasen und dampft im Vakuum ein. Durch flash-Chromatographie ($\emptyset = 2$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 30:1–15:1) erhält man 580 mg (46%) farbloses Öl **42** mit $R_f = 0.51$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) und 50 mg farbloses Öl **43** mit $R_f = 0.39$ (gleiches Laufmittel) sowie eine Mischfraktion (430 mg), die im wesentlichen **43**

enthält. Die Mischfraktion wird erneut chromatographiert und man erhält weitere 120 mg (Gesamtausbeute 56%) **42** und 240 mg (Gesamtausbeute 30%) **43**.

Verbindung **42**.

IR (Film): $\nu = 3420$ (NH), 1730 sh (Ester-CO), 1700 breit (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.97, 10.89$ (2 bs, 1H, NH), 7.59–6.94 (m, 11H, Aromaten-H), 6.36, 5.92 (2 bd, J ~7 Hz, 1H), 6.06 (bd, J <2 Hz, 1H), 5.49–5.23, 5.14–4.95 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.13 (b dd, J = 14/3–4 Hz, H-9?), 3.95–3.51 (m, 2H), 3.72 (bs, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.31 (bs, 3H, Ar-OCH₃), 3.16–2.74 (m, 10H, N-CH₃, OSO₂CH₃), 2.63–2.24 (m, 5H), 2.0–1.1 (komplexe m, 5H), 0.14 (mc, 1H).

$\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ (691.8).

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 (44A): Eine Lösung von 520 mg (0.75 mmol) **42** in 20 ml absol. Isopropanol und 20 ml absolutem Ethylacetat wird mit 750 mg fein gepulvertem Natriumcarbonat versetzt und mit Stickstoff gesättigt. Man erwärmt auf 40–50°C, gibt 150 mg Pd/Aktivkohle (10proz.) zu und leitet unter Rühren 45 min Wasserstoff ein. Man kühlt ab, filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Das zurückbleibende Öl wird mit Dichlormethan über 150 g Aluminiumoxid filtriert. Man eluiert die Säule anschließend mit Dichlormethan/Ethylacetat 15:1, vereinigt die Eluate und dampft im Vakuum ein. Man erhält 260 mg (75%) hellgelbes Öl; $R_f = 0.31$ (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (Film): $\nu = 3430$ (NH), 1735 (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.25$ (bs, 1H, NH), 7.48 (d, J = 7 Hz, 1H, H-11*), 7.19–7.02 (m, 3H, H-12, H-13, H-14*), 6.86 (d, J = 9 Hz, 1H, H'-6), 6.29 (d, J ~2 Hz, 1H, H-3'), 6.18 (dd, J = 9/~2 Hz, 1H, H-5'), 3.81 (s, 3H, COOCH_3), 3.60 (mc, 1H, H-8?), 3.59 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.41 (mc, 1H), 3.28–3.07 (m, 4H), 2.99 (bs, 6H, N-CH₃), 3.07–2.84 (m, 2H), 2.68 (dd, J ~15/2–3 Hz, 1H, H-15), 2.31 (dd, J = 12/3–4 Hz, 1H, H'-8), 1.83 (mc, 1H, H-6), 1.54 (mc, 2H, H'-6, H-7), 1.32, 0.94 (2 mc, 2H, H, H'-5); *Zuordnung austauschbar.

$^{13}\text{C-NMR}$ (20,15 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.9$ (CO), 157.7 (C-2'), 151.3 (C-4'), 135.1 (C-11a), 130.6 (C-9a), 130.5 (C-6'), 128.5 (C-14a), 122.7 (C-13), 119.3 (C-12), 118.1 (C-14), 117.8 (C-1'), 115.1 (C-14b), 110.5 (C-11), 104.1 (C-5'), 96.7 (C-3'), 55.7 (C-4), 55.5 (Ar-OCH₃), 55.0 (C-9), 52.4 (COOCH_3), 51.2 (C-2), 45.5 (C-15), 40.4 (NCH₃), 35.7 (C-8), 29.3 (C-6*), 27.9** (C-7), 24.1 (C-1*), 19.9 (C-5); *Zuordnung austauschbar; **evtl. 22.8; * δ -Werte bezogen auf $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.1$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ (461.6).

Überführung in das Hydrochlorid **44A** x HCl.

Zu einer Lösung von 260 mg (0.56 mmol) **44A** in 5 ml absolutem Methanol gibt man unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsschluss 0.50 ml (7 mmol) Acetylchlorid. Man rührt 30 min und dampft im Vakuum ein. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether werden 180 mg (64%) farblosere Feststoffe mit Schmp. 221–223°C erhalten.

3-Benzoyloxycarbonyl-7-methansulfonyloxymethyl-9-(10-vindolinyl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[5,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester 45I (7R,9R) und 45II (7S,9S): Eine Lösung von 460 mg (0.85 mmol) **34** und 0.112 ml (0.8 mmol) Triethylamin in 7 ml Dichlormethan wird unter Stickstoff bei –40 bis –60°C und mit soviel einer ca. 0.2 molaren tert. Butylhypochloritlösung (Dichlormethan/Tetrachlormethan 4:1) versetzt bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Zu der so erhaltenen Lösung des Chlorindolenins **41** ($R_f = 0.25$, Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) werden bei 0°C unter Rühren 300 mg (0.66 mmol) Vindolin 4 und 0.16 ml (1.3 mmol) Bortrifluorid-Diethylether zugegeben. Man erhitzt 6h unter Rückfluß, wobei man nach 3h 0.15 ml (1.2 mmol) Bortrifluorid-Diethylether zusetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 30 min gerührt. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\emptyset = 1.5$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) werden 390 mg (60%) farblosere Schäume mit $R_f = 0.31$ (**45I**) und 0.25 (**45II**), Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1 bzw. 0.67 (**45I**) und 0.62 (**45II**), Kieselgel, Ethylacetat erhalten.

IR (KBr): $\nu = 3410$ (NH), 1740, 1730 sh, 1720 sh (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.75$ (s, 1H, NH), 10.0–9.3 (breit, 1H, OH), 7.49–7.26 (m, 7H, Phenyl-H, H-12*, H-9*), 7.23, 5.69 (2 bs, 1H, H-9), 7.15, 7.03 (2 t, J = 7–8 Hz, 1H, H-10*, H-11*), 5.96–5.80 (2s und m, 2H, H-12, H-14), 5.44–5.0 (m, 4H, $\text{COOCH}_2\text{Phenyl}$, H-15, H-17), 4.14 (mc, 1H), 3.9–3.3 (komplexes m und 6s**, 13H), 3.3–2.0 (komplexes m und 6s***, 21H), 1.72 (mc, 2H), 1.53–1.0 (m, 5H), 0.77–0.63 (2t, J = 7–8 Hz, 3H, H-18), 0.07 (mc, 1H); *Bezeichnung wie Vinblastin ^{3b}, **3.81, 3.80, 3.68, 3.62 (COOCH_3), 3.42, 3.38 (Ar-OCH₃), ***2.92, 2.90 (OSO₂CH₃), 2.65, 2.62 (NCH₃), 2.11, 2.09 (OCOCH_3).

$\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}$ (997.2).

20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin 46II und 20'-Deethyl-20'-deoxyvincovalin 46I: Eine Lösung von 170 mg (0.17 mmol) **45I,II** (Diastereomergemisch ca. 1:1) in 7 ml Isopropanol/Tetrahydrofuran 8:3 wird mit Stickstoff gesättigt und mit 400 mg wasserfreiem pulverisiertem Kaliumcarbonat versetzt. Man gibt 100 mg Pd/Aktivkohle (10proz.) zu und leitet 2h unter Rühren Wasserstoff ein. Man sättigt mit Stickstoff und filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat und dampft im Vakuum ein. Im DC (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 1:1) sind zwei Flecken mit $R_f = 0.57$ (**46I**) und 0.18 (**46II**) zu erkennen. Nach flash-Chromatographie ($\emptyset = 1$ cm, 50 ml Ethylacetat, 50 ml Ethylacetat/Ethanol 5:1, dann 1:1) werden die folgenden vier Fraktionen erhalten: F₁, 47.3 mg **46I** (enthält noch Spur einer weniger polaren Verbindung); F₂, 18.3 mg **46I** (14%) farblosere Schäume; F₃, 3.2 mg **46II** (2.5%), enthält eine Spur an **46I**; F₄, 47.3 mg **46II** (36.3%) farblosere Schäume (Gesamtausbeute 38.8%). Die Fraktion F₁ wird erneut chromatographiert (flash, $\emptyset = 1$ cm, 50 ml Dichlormethan/Ethylacetat 2:1, 50 ml Ethylacetat, dann Ethylacetat/Ethanol 5:1) und man erhält 42.3 mg (33.1%) **46I**; (Gesamtausbeute 47.1%).

Verbindung **46I**: IR (KBr): $\nu = 3470, 3420$ (NH, OH), 1745 (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.70$ (bs, 1H, OH), 8.08 (s, 1H, NH), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H, H'-9),

7.25-7.0 (m, 3H, Indol-H), 6.74 (s, 1H, H-9), 6.14 (s, 1H, H-12), 5.80 (dd, J = 10.4/3.6 Hz, 1H, H-14), 5.39 (s, 1H, H-17), 5.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-15), 3.85-3.5 (m und 3 s*, 11H), 3.5-2.88 (m, 9H), 2.85-2.59 (m und s**, 5H), 2.59-2.0 (m und s***, 9H), 1.85 (mc, 1H), 1.75-0.95 (m, 5H), 0.4 (t, J = 7 Hz, 3H, H-18); *3.79, 3.78, 3.57 (3 s, COOCH₃, Ar-OCH₃, H-2), **2.73 (s, NCH₃), ***2.09 (s, OCOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 766 (M⁺, 8), 736 (M-CH₂O, 3), 708 (5), 706 (M-CH₂COOH, 4), 608 (4), 606 (4), 498 (6), 469 (4), 282 (8), 185 (10), 149 (7), 135 (14), 124 (8), 121 (8), 110 (42), 97 (15), 96 (15), 43 (100).

C₄₄H₅₄N₄O₈ Ber. 766.3942 Gef. 766.3928 (massenspektrometrisch).

CD (Methanol, 0.34 mmol/L): λ_{max} [nm] (Δε): 208.2 (44.78), 220.3 (-55.4), sh 234.8 (-10.82), 255.4 (7.34), sh 269.4 (2.17), sh 280.9 (-0.89), sh 292.6 (-3.32), 302.6 (-9.27), sh 313.8 (-4.30), sh 318.9 (-2.76).

Verbindung 46II: IR (KBr): ν = 3480, 3440 (NH, OH), 1747, 1735 (Ester-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.91 (bs, 1H, OH), 8.03 (s, 1H, NH), 7.50 (d, J = 7-8 Hz, 1H, H'-9), 7.21-7.05 (m, 3H, Indol-H), 6.59 (s, 1H, H-9), 6.10 (s, 1H, H-12), 5.86 (dd, J = 10.4/3.6 Hz, 1H, H-14), 5.46 (s, 1H, H-17), 5.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-15), 3.85-3.05 (m und 3 s*, 16 H), 3.05-2.6 (m und s**, 8H), 2.55-1.67 (m und s***, 10H), 1.65-1.28 (m, 5H), 0.81 (mc und t, J = 7 Hz, 4H, H-18); *3.79, 3.75, 3.63 (3 s, COOCH₃, H-2, Ar-OCH₃), **2.73 (s, NCH₃), ***2.11 (s, OCOCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 766 (M⁺, 10), 735 (M-CH₂O, 14), 707 (M-COOCH₃, 22), 607 (13), 605 (9), 527 (8), 499 (9), 469 (8), 282 (18), 224 (12), 185 (14), 135 (43), 124 (22), 122 (22), 110 (100), 96 (34).

CD (Methanol, 0.3 mmol/L): λ_{max} [nm] (Δε): 209.7 (-80.76), 223.5 (34.26), 254.7 (17.32), sh 280.3 (1.38), 290.0 (0.69), 302.6 (6.20), sh 311.9 (4.88), sh 326.0 (1.78).

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-methansulfonyloxypropyl)-7-(10-vindolinyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-azoninolo[5,4-b]indol-7-carbonsäuremethylester 49I (5S,7R) und 49II (5R,7S): Eine Lösung von 410 mg (0.75 mmol) 47¹ und 0.10 ml (0.74 mmol) Triethylamin in 15 ml absolutes Dichlormethan wird bei -60°C unter Feuchtigkeitsschluss mit soviel einer ca. 0.15 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan versetzt bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Lösung des Chlorindolens 48 mit R_f = 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) wird bei 0°C mit 307 mg (0.67 mmol) Vindolin 4 und 0.165 ml (1.36 mmol) Bortrifluorid-Diethylether versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2h. Danach ist im DC kein Vindolin mehr nachweisbar. Man versetzt mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, rührt 20 min und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Im DC (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) sind zwei Flecken mit R_f = 0.31 (49I) und 0.19 (49II) zu erkennen. Nach flash-Chromatographie (Ø = 3 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1-l:1-0:1) werden 340 mg (45%) einer Hauptfraktion als Schaum erhalten, die im wesentlichen aus 49I besteht. Im DC dieser Fraktion sind geringe Anteile einer Verbindung mit größerem R_f-Wert sowie Spuren von 49II zu erkennen. In einer zweiten Fraktion werden 79 mg (10.6%) 49I und 49II erhalten, wobei 49II überwiegt. Eine dritte Fraktion enthält 179 mg (24%) 49II.

Verbindung 49I. IR (KBr): ν = 3440 (NH, OH), 1745 (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.58 (bs, 1H, NH), 9.49 (bs, 1H, OH), 7.45-6.90 (m, 10H, Phenyl-H, Indol-H, H-9), 5.96 (s, 1H, H-12), 5.88 (dd, J = 10/4 Hz, 1H, H-14), 5.44 (s, 1H, H-17), 5.25 (d, J = 10 Hz, 1H, H-15), 5.17-4.49 (3 m, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.20 (mc, 2H), 4.0-3.4 (m und 3 s*, 12H), 3.4-2.37 (m und 2 s**, 14 H), 2.37-1.0 (m und s***, 15 H), 0.53 (mc, 3H, H-18); *3.76, 3.70, 3.65 (3 s, COOCH₃, ArOCH₃, H-2), **2.97, 2.63 (2 s, OSO₂CH₃, NCH₃), ***2.09 (s, OCOCH₃).

Verbindung 49II. IR (KBr): ν = 3440 (NH, OH), 1745 (Ester-CO), 1695 (Urethan-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.0-9.2 (breit, 2H, NH, OH), 7.47-6.93 (m, 10H, Phenyl-H, Indol-H, H-9), 6.08-5.74 (2 m, 2H, H-12, H-14), 5.38 (bs, 1H, H-17), 5.19 (d, J = 10 Hz, 1H, H-15), 5.05, 4.54 (2 mc, 2H, COOCH₂Phenyl), 4.21 (mc, 2H), 4.0-3.38 (m und 3 s*, 12 H), 3.38-2.20 (m und 2 s**, 16 H), 2.15-0.8 (m und s***, 13 H), 0.26 (mc, 3H, H-18); *3.78, 3.74, 3.67 (3 s, COOCH₃, ArOCH₃, H-2), **2.99 (s, OSO₂CH₃), 2.68 (s, NCH₃), ***2.06 (s, OCOCH₃).

C₅₃H₆₄N₄O₁₃S (997.2)

20'-Deethyl-20'-deoxyvinblastin-Epimere 50I und 50II

a) 16'-Epi-Derivat 50I

Eine Lösung von 280 mg (0.28 mmol) 49I in 20 ml Isopropanol/Tetrahydrofuran 3:1 wird wie unter b) beschrieben hydriert. Nach 7h ist im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen. Man arbeitet auf und reinigt durch flash-Chromatographie (Ø = 1.5 cm, Ethylacetat/Ethanol 5:1, 2:1, 1:1). Man erhält 134 mg (62%) farbloses Öl mit R_f = 0.35 (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 1:1) bzw. 0.33 (Aluminiumoxid, Ethylacetat), das geringe Anteile von 50II* aufweist. Beim Eindampfen mit Diethylether oder Aceton wird das Produkt als farbloses Pulver erhalten. *Für die Umsetzung wurde eine Probe 49I eingesetzt, die im DC noch eine geringe Menge an 49II enthält. Die nachstehenden spektroskopischen Daten wurden mit einer DC-einheitlichen Probe ermittelt.

IR (KBr): ν = 3450 (NH, OH), 1737 (Ester-CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.05 (s, 1H, NH), 8.8-8.0 (breit, 1H, OH), 7.36, 7.25 (2 d, J = 7-8 Hz, 2H, H-12', H-9'), 7.13, 7.07 (2 bt, J = 7-8 Hz, 2H, H'-11, H'-10), 6.82 (geringe Intensität)(?), 6.77 (s, 1H, H-9), 6.04 (s, 1H, H-12), 5.92 (dd, J = 10/4 Hz, 1H, H-14), 5.29 (s, 1H, H-17), -5.3 (d, J ~ 10 Hz, 1H, H-15), 3.91, 3.76, 3.68 (3 s, COOCH₃, ArOCH₃, H-2), 2.65 (s, NCH₃), 2.08 (s, OCOCH₃), 0.63 (t, J = 7 Hz, H-18).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 794 (M + C₂H₄, 5), 766 (M⁺, 6), 707 (M-COOCH₃, 7), 607 (6), 605 (6), 499 (4), 469 (4), 338 (6), 310 (14), 282 (17), 188 (5), 185 (5), 144 (7), 135 (50), 122 (18), 110 (100), 107 (16), 96 (18).

CD (Methanol, 0.25 mmol/L): λ_{max} [nm] (Δε): sh 198.4 (0.69), 208.8 (46.15), 222.0 (-65.26), 256.7 (-22.05), 277.5 (4.62), 289.3 (2.71), 309.7 (9.79).

b) 14'-epi-Derivat 50II

Eine Lösung von 149 mg (0.15 mmol) 49II in 8 ml Isopropanol/Tetrahydrofuran 1:1 wird mit Stickstoff gesättigt und mit 200 mg Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe von 70 mg Ioproz.

Pd/Aktivkohle wird 2.5h bei 40–50°C Wasserstoff eingeleitet. Man läßt abkühlen, sättigt mit Stickstoff, filtriert, wäscht den Rückstand mit Ethylacetat und dampft ein. Nach Reinigung durch flash-Chromatographie ($\phi = 1$ cm, 20 ml Ethylacetat/Ethanol 5:1, dann 1:1) werden 84 mg (73%) farbloser Schaum erhalten; $R_f = 0.30$ Aluminiumoxid, Ethylacetat) bzw. 0.27 (Ethylacetat/Ethanol 1:1).

IR (KBr): $\nu = 3465$ (NH, OH), 1745 (Ester-CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.76$, 8.89 (2 s, 2H, NH, OH), 7.25, 7.20 (2 d, $J = 7-8$ Hz, 2H, H-12', H-9'), 7.06, 6.96 (2 t/d, $J = 7-8/1-2$ Hz, 2H, H-10', H-11'), 7.05 (s, 1H, H-9), 6.06 (s, 1H, H-12), 5.80 (dd, $J = 10.5/3$ Hz, 1H, H-14), 5.29 (s, 1H, H-17), 5.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-15), 4.09 (bt, $J = 13-14$ Hz, H-17'), 3.91, 3.75, 3.74 (3 s, 7H, ArOCH_3 , COOCH_3 , H-2), 2.65 (2 s, NCH_3), 2.01 (s, OCOCH_3), -0.1 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-18).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 766 (M^+ , 17), 735 ($M-\text{CH}_3\text{O}$, 4), 708 (14), 705 (7), 607 (16), 605 (13), 604 (7), 499 (11), 497 (10), 468 (8), 310 (23), 282 (29), 188 (9), 185 (10), 144 (13), 135 (88), 122 (32), 110 (100), 107 (32), 96 (34).

CD (Methanol, 0.29 mmol/L): $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}]$ ($\Delta\epsilon$): 195.0 (-36.95), 209.0 (-74.98), 222.9 (51.24), 256.6 (35.24), 278.9 (-3.89), 290.9 (-3.84), 308.5 (-10.64), sh 321.5 (-5.21).

Danksagung- Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle und apparative Unterstützung unserer Arbeiten. Unser Dank gilt ferner Herrn Dr. I. Kompis für die Überlassung von Vindolin, Herrn Dr. W. Vetter für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn Dr. K. Noack, Hoffmann-La Roche AG, für die Circular dichroismus-Messungen.

LITERATUR

1. Mitteilung III. siehe vorangehenden Artikel in diesem Heft.
- 2a. Mitteilung II, der Mitteilung III voranstehend.
- 2b. G.Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel und H. Fritz, *Helv.Chim.Acta* **69**, 438 (1986).
- 3a. Für die stereochemische Diskussion wird für Verbindungen mit *seco*-Cleavamin-Gerüst die gleiche Bezifferung verwendet wie für tetracyclische Cleavaminderivate ^{2b}.
- 3b. J. Le Men, W.I. Taylor, *Eperientia* **21**, 508 (1965).
4. W.C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **37**, 3981 (1981).
5. Alle in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Vorstufen der Kupplungsreaktion sind racemisch. Für die stereochemische Diskussion und in den begleitenden Stereoformeln wird zum besseren Verständnis nur das Enantiomere mit vinblastin-analoger Konfiguration an C(14) ^{3a, b} berücksichtigt.
6. H. Musso, K. Naumann, K. Grychtol, *Chem.Ber.* **100**, 3614 (1967).
7. R. Furstoss, R. Tadayoni, G. Esposito, J. Lacrampe, A. Heumann, B. Waegell, *Can.J.Chem.* **54**, 3569 (1976).
8. J. Gillois-Doucet, *Ann.de Chim.(Paris)* **10**, 497 (1955).
9. J. Doucet, M.P. Rumpf, *Bull.Soc.Chim.France* **1954**, 610.
10. L.J. Dolby, K.S. Marshall, *Org.Preparations and Procedures* **1**, 229 (1969).
11. U. Schmidt, P. Grafen, *Liebigs Ann.Chem.* **656**, 97 (1962).
12. 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).
13. P. Pfäffli, W. Oppolzer, R. Wenger, H. Hauth, *Helv.Chim.Acta* **58**, 1131 (1975).
14. E. Yamanaka, K. Nakayama, N. Yanagishima, K. Nagashima, M. Yamauchi, S.I. Sakai, *Chem.Pharm.Bull.* **28**, 2527 (1980).
15. J.A. Beisler, J. Harley-Mason, Atta-ur-Rahman, *Tetrahedron* **36**, 1063 (1980).
16. M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Fuji, E. Fujita, *J.Org.Chem.* **46**, 1991 (1981).
17. S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *J.Am.Chem.Soc.* **101**, 6414 (1979).
18. Röhrl & Haas, *D.R.P.* 570,955 (1933); *Chem.Abstr.* **27**, 4244 (1933).
19. M.J. Calverley, J. Harley-Mason, S.A. Quarrie, P.D. Edwards, *Tetrahedron* **37**, 1547 (1981).
20. A.P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805, 893.
21. W.J. Greenlee, E.D. Thorsett, *J.Org.Chem.* **46**, 5351 (1981).
22. F. Reverdin, A. de Luc, *Chem.Ber.* **47**, 1537 (1914).
23. 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).
24. J.P. Kutney, A.H. Ratcliffe, A.M. Treasurywala, S. Wunderly, *Heterocycles* **3**, 639 (1975).
25. N. Langlois, F. Gueritte, Y. Langlois, P. Potier, *J.Am.Chem.Soc.* **98**, 7017 (1976).
26. E. Wenkert, E.W. Hagaman, N.-Yi Wang, G.B. Gutowski, J.C. Miller, *Heterocycles* **15**, 255 (1981).
27. F.S. Sariaslani, F.M. Eckenrode, J.M. Beale Jr., J.P. Rosazza, *J.Med.Chem.* **27**, 749 (1984) und dort zitierte Lit.
28. M. Gorman, N. Neuss, N.J. Cone, *J.Am.Chem.Soc.* **87**, 93 (1965).
29. K. Biemann, *Lloydia* **27**, 397 (1964); P. Bommer, M. McMurray, K. Biemann, *J.Am.Chem.Soc.* **86**, 1439 (1964).
30. J.P. Kutney, T. Hibino, E. Jahngen, T. Okutani, A.H. Ratcliffe, A.M. Treasurywala, S. Wunderly, *Helv.Chim.Acta* **59**, 2858 (1976).
31. F. Gueritte, N. Langlois, Y. Langlois, R.J. Sundberg, J.D. Bloom, *J.Org.Chem.* **46**, 5393 (1981).
32. R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2849.
33. N. Kunesch, P.-L. Vaucamps, A. Cavé, J. Poisson, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5073.
34. J.P. Kutney, D.E. Gregonis, R. Imhof, I. Itoh, E. Jahngen, *J.Am.Chem.Soc.* **97**, 1891 (1975).
35. Mit "I" und "II" sollen Diastereomere gekennzeichnet werden, wobei "I" stets dem Isomeren mit dem größeren R_f -Wert zugeordnet wird. Bei den Aminen **15I, II** mit identischem R_f -Wert leitet sich die Bezeichnung von den Lactam-Vorstufen **13I, II** ab.
- 36a. S. Takano, W. Uchida, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Chemistry Letters* **1982**, 733.
- 36b. S. Takano, M. Yonaga, K. Chiba, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3697 (1980).
37. Die C(14)-Konfiguration in den Formeln **13-16** in Lit. ^{36b} und **13, 14** in Lit. ^{36a} ist falsch wiedergegeben. Richtig wäre es, die entsprechenden Formeln in Ref. 36a gegen die in 36b und umgekehrt auszutauschen.