

EINE NEUE SYNTHESE VON VINBLASTIN-DERIVATEN V. 1,2

KONZEPT UND UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON 20'-DESETHYL-20'-DESOXY-  
C'-HOMOVINBLASTIN — OCTAHYDRO-3H-AZECINO[5,4-b]INDOL-DERIVATE

GOTTFRIED SCHILL<sup>a</sup>, CLAUD ULRICH PRIESTER, UDO FRANK WINDHÖVEL und HANS FRITZ<sup>a</sup>

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

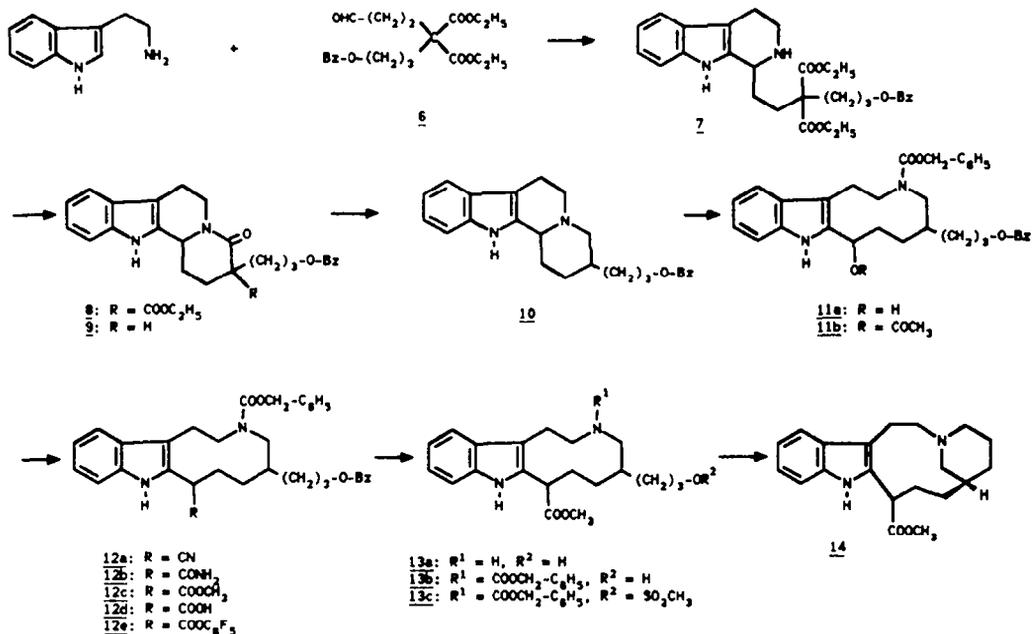
(Received in Germany 4 September 1989)

**Abstract** - A concept for the synthesis of C'- homovinblastine derivative 1 is presented in which the azecinoindole derivative 3 and the bicyclic lactam 5 are key intermediates. Starting from tryptamine, the synthesis of these two intermediates is described. In addition, the C-homocleavamine derivative 14 is synthesized.

Die dimeren Indol-Alkaloide Vinblastin und Vincristin, welche aus Catharanthus-Arten gewonnen werden, finden weite klinische Anwendung zur Behandlung von lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter sowie von Morbus Hodgkin und anderen bösartigen Lymphomen. In vorausgegangenen Publikationen haben wir über eine neue Methode zur Synthese dimerer Vinca-Alkaloide berichtet<sup>1,2</sup>. Die Schlüsselreaktion der Methode besteht in der mit hoher Stereoselektivität verlaufenden Umsetzung von Vindolin mit den Chlorindoleninen von 7-Alkyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroazacycloundecino[6,4-b]indol-9-carbonsäuremethylester-Derivaten. Nach Abspaltung der N<sub>6</sub>-Schutzgruppe und Schließung des sechsgliedrigen D'-Ringes werden dimere Alkaloide mit der Konfiguration der Naturstoffe an C-14' und C-16' erhalten. Die neue Methode ist sehr variationsfähig und sollte die Synthese von dimeren Vinca-Alkaloiden mit einem weit gefächerten Substitutionsmuster sowie geänderten Ringgrößen im Indolteil gestatten.

Wie Potier et al. gefunden haben, zeigt C'-Noranhydrovinblastin, welches aus Anhydrovinblastin-N<sub>6</sub>-oxid durch Polonovski-Reaktion erhältlich ist, hohe cytotostatische Aktivität<sup>3,4</sup>. Dieser Befund war für uns Anlaß, Vinblastin-Derivate mit geänderten Ringgrößen zu synthetisieren und auf cytotostatische Eigenschaften testen zu lassen. Wir berichten in dieser und





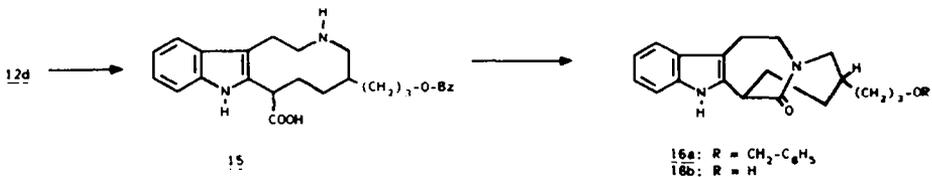
Lactam **9**, welches als Diastereomergemisch im Verhältnis von etwa 1:1 erhalten wird. Die beiden Diastereomeren lassen sich durch Chromatographie auftrennen und zeigen die Schmp. 152–152.5 (**9/I**)<sup>9</sup> und 147–148.5° (**9/II**); eine individuelle stereochemische Zuordnung konnte bisher für die beiden Verbindungen nicht getroffen werden. Die aus **9** durch Reduktion mit Lithiumalanat erhältlichen diastereomeren Amine **10** sind leicht zersetzlich und wurden deshalb direkt weiter umgesetzt. Die Reaktion verläuft ohne Isomerisierung an C-3; durch Reduktion von **9/I** entsteht ausschließlich **10/I**.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Amine **10/I** und **10/II** sind im Bereich des Indol-N-H und der aromatischen Protonen weitgehend identisch. Die benzyllischen Protonen geben Singulets bei  $\delta = 4.52$  (**10/I**) und 4.48 (**10/II**). Das Proton an C-12b erscheint für **10/II** bei  $\delta = 3.71$ , für **10/I** im Bereich des Vier-Protonen-Multipletts bei  $\delta = 3.18$ –2.92. Aufgrund von Vergleichswerten aus der Literatur<sup>10–13</sup> läßt sich aus diesen Befunden ableiten, daß in **10/I** eine trans-Verknüpfung der C-D-Ringe vorliegt und H-3 und H-12b trans-Konfiguration besitzen. In der Verbindung **10/II** nehmen die Wasserstoffatome in 12b- und 3-Stellung cis-Konfiguration ein. Die chemische Verschiebung des 12b-H in **10/II** und das Auftreten von Bohlmann-Banden im IR-Spektrum sprechen für eine trans-Verknüpfung der C-D-Ringe, in welcher der Ring D eine deformierte Boot-Konformation einnimmt oder das Vorliegen eines Gleichgewichts zwischen cis- und trans-verknüpften Ringen.

Zur C,D-Ringspaltung wurde das Diastereomerengemisch **10** mit Chlorameisensäurebenzylester in Tetrahydrofuran/wässr. Kaliumcarbonat in 70% Ausbeute zum Azecinoindol-Derivat **11a** umgesetzt, aus dem nach Acetylierung das Acetat **11b** erhalten wird. Beide Verbindungen liegen wiederum als Diastereomerengemische vor. Die Reaktion von **11b** mit Natriumcyanid unter Zweiphasenbedingungen nach der von uns entwickelten Methode <sup>1,2</sup> führte in 92-proz. Ausbeute zu dem Gemisch der diastereomeren Nitrile **12a**. Deren Umsetzung mit Wasserstoffperoxid in Ethanol/verdünnter Natronlauge ergibt das Amid **12b**, aus dem in Methanol in Gegenwart von Amberlyst® 16 der Methylester **12c** erhalten wird. Die Verbindungen **12b,c** fallen wiederum als Diastereomerengemische an. Das Verhältnis der jeweiligen Diastereomeren bei der Reaktionsfolge von **11b** zu **12c** ist nicht konstant, da unter den angewandten Reaktionsbedingungen Isomerisierungen eintreten. Durch katalytische Hydrierung von **12c** in Isopropanol in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle entsteht der nicht isolierte Alkohol **13a**, aus dem nach erneuter Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester **13b** erhalten wird. Dessen Reaktion mit Methansulfochlorid ergibt **13c**. Durch Hydrogenolyse des Benzoyloxycarbonyl-Restes mit Pd/Aktivkohle in Isopropanol/Triethylamin bei 50°C und nachfolgendem Ringschluß wird in 88% Ausbeute das Homocleavamin-Derivat **14** erhalten.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigen, daß **14** als 1:1-Gemisch von Diastereomeren vorliegt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erscheinen für das Indol-N-H Signale bei  $\delta = 8.38$  und  $8.32$ , für H-10 zwei Doppeldubletts bei  $\delta = 4.44$  ( $J = 5.5/2$  Hz) und  $4.24$  ( $J = 13/4.5$  Hz) und für die Estermethylprotonen zwei dicht beieinander liegende Singulets bei  $\delta = 3.68$ . Auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum werden für jedes der diastereomeren Kohlenstoffatome zwei Signale gefunden. Für die Asymmetriezentren erscheinen Signale bei  $\delta = 36.72$  und  $36.24$  (C-7) und  $44.88$  und  $42.28$  (C-10), das Carbonyl-C-Atom absorbiert bei  $\delta = 175.86$  und  $175.30$ .

Durch alkalische Verseifung des Methylesters **12c** entsteht die N<sub>6</sub>-geschützte Aminosäure **12d**. Ihre Hydrogenolyse mit Pd/Aktivkohle in Isopropanol führt zur Aminosäure **15**, woraus über das entsprechende Säurechlorid als Zwischenstufe das Lactam **16a** in 36-proz. Ausbeute zugänglich ist. Aus dem durch Umsetzung von **12d** mit Pentafluorphenol/Dicyclohexylcarbodiimid erhältlichen Ester **12e** wird nach Hydrogenolyse mit Palladium/Aktivkohle in Ethylacetat das Lactam **16a** in 74-proz. Ausbeute gewonnen. Daneben wird in wechselnden Mengen, je nach der Hydrierzeit, auch **16b** gefunden.



Das Lactam **16a** entsteht wiederum als Diastereomerengemisch, wobei eines der Isomeren im Überschuß anfällt. Die beiden Isomeren lassen sich durch flash-Chromatographie trennen. Über die Weiterführung der Reaktionsfolge berichten wir in der nachstehenden Mitteilung.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Wegen allgemeiner Angaben siehe Ref.<sup>1</sup>.

7-Benzoyloxy-4,4-bis(ethoxycarbonyl)heptanal (6):

Eine Lösung von 34 mg (1.5 mmol) Natrium in 80 ml absol. Ethanol wird mit 28.9 g (93 mmol) 3-Benzoyloxypropylmalonsäurediethylester versetzt und auf 5°C abgekühlt. Innerhalb von 10 min läßt man 6.6 ml (98 mmol) frisch destilliertes Acrolein zutropfen. Die Innentemperatur steigt rasch auf 15°C an und wird durch Kühlung bei dieser Temperatur gehalten. Man rührt weitere 1.5 h bei Raumtemperatur, engt im Vakuum ein, versetzt mit 200 ml Wasser und säuert mit Essigsäure an. Man extrahiert mit Ether, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat durch flash-Chromatographie gereinigt. Man erhält 25.02 g (76%) farbloses Öl;  $R_f$  = 0.13 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 85:15).

IR (Film):  $\nu$  = 1750-1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.74 (CHO), 7.36 (m, 5H, Ar-H), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 4.18 (q, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.47 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2.46 (t, 2H, CHO-CH<sub>2</sub>), 2.21 (t, 2H, CHO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.98 (m, 2H, H-5), 1.53 (t, 2H, H-6), 1.25 (t, 6H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (364.4) Ber. C 65.92, H 7.74; Gef. C 65.83, H 7.77.

1-[6-Benzoyloxy-3,3-bis(ethoxycarbonyl)-hexyl]-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (7):

Eine Lösung von 0.56 g (3.5 mmol) Tryptamin und 1.27 g (3.5 mmol) **6** in 20 ml 80-prozentiger Essigsäure wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man macht mit 2 N Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Ether. Nach Eindampfen und Filtration des Rückstands über Aluminiumoxid (2.5 x 10 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) werden 1.41 g (80%) Feststoff erhalten, der nach Umkristallisieren aus Ethylacetat bei 109.5-110°C schmilzt;  $R_f$  = 0.27 (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

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

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.38 (s, N<sub>9</sub>-H), 7.47 (d, 1H), 7.38-7.22 (m, 6H, H-6, H-8, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.14, 7.08 (2t, 2H, H-6, H-7), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.18, 4.16 (2q, 4H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09 (t, J = 5 Hz, 1H, H-1), 3.36 (d/t, J = 12/4 Hz, 1H, H-4), 3.02 (d/d/d, J = 12/8/4 Hz, 1H, H-4), 2.86-2.63 (m, 2H, H-3), 2.14 (m, 1H, N<sub>9</sub>-H), 2.10-1.93 (m, 4H, H-2', H-4'), 1.78 (m, 2H, H-1'), 1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.25 (2t, 6H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (506.6).

3-(3-Benzoyloxypropyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-3-carbonsäureethylester (8):

Verfahren A: Eine Mischung von 1.04 g (ca. 2.43 mmol) Rohprodukt **7** wird in 10 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml einer 15-proz. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und 90 h gerührt. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform, trocknet die organische Phase und dampft ein. Nach Filtration über Kieselgel (2.5 x 10 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 5:1) erhält man 0.7 g (62%) gelbliches Öl, das sich langsam zersetzt;  $R_f$  = 0.51 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (Film):  $\nu$  = 3290 (NH), 1740 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.46, 8.40\* (2s, 1H, N<sub>9</sub>-H), 7.48 (d, 1H), 7.38-7.06 (m, 8H, Ar-H), 5.08 (m, 1H, H-6), 4.83, 4.72\* (2t, J = 6 Hz, H-12b), 4.49\*, 4.40 (2s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.19, 4.05 (2m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ar), 2.96-2.65 (m, 3H, H-6, H-7), 2.45-2.22 (m, 2H, H-1), 2.22-1.81 (m, 4H, H-2, H-1'), 1.77-1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.26, 1.08\* (2t, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). \* = Nebendiastereomer.

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (460.6).

Verfahren B: Eine Lösung von 25.3 g (158 mmol) Tryptamin und 58.64 g (161 mmol) **6** in 400 ml Eisessig wird 7 h unter Rückfluß gekocht. Man dampft im Vakuum ein, versetzt mit Toluol, dampft erneut ein und reinigt den Rückstand durch flash-Chromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat 10:1). Man erhält 70.6 g (97%) **8** als Öl.

3-(3-Benzoyloxypropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-4-on (9):

Eine Lösung von 8.9 g (19.3 mmol) **8** in 120 ml Ethanol wird mit 2.7 g (67.5 mmol) Natriumhydroxid in 12 ml Wasser versetzt und 30 min unter Rückfluß gekocht. Man versetzt mit 500 ml 1 N Salzsäure und extrahiert mit Chloroform. Der nach Eindampfen erhaltene Rück-

stand wird im Vakuum unter Rühren auf 180°C erwärmt bis die Decarboxylierung beendet ist. Man nimmt das Reaktionsgefäß aus dem Heizbad und versetzt tropfenweise mit Dichlormethan, da das Produkt sonst zu einem schwer löslichen Glas erstarrt. Der Rückstand wird durch flash-Chromatographie gereinigt ( $\phi = 5$  cm, 2 x Dichlormethan/Ethylacetat 16:1, 2 x 10:1, dann 5:1). Man erhält 3.09 g 9/I, 1.33 g Mischfraktion und 2.53 g 9/II; Gesamtausbeute 6.95 g (92%). Nach Umkristallisieren aus Ethylacetat werden Kristalle mit Schmp. 152–152.5°C (9/I) und 147.5–148.5°C (9/II) erhalten. – Bei größeren Ansätzen wird das Rohprodukt der Reaktion in Ethylacetat aufgenommen und kurzzeitig auf 40°C erwärmt bis die Kristallisation eintritt. Der Feststoff wird weiter umgesetzt, die Mutterlauge wird durch Chromatographie gereinigt;  $R_f = 0.48, 0.24$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (KBr), 9/I:  $\nu = 3280$  (NH), 1610 (CO); 9/II: 3230 (NH), 1620 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9/I:  $\delta = 8.43$  (s, NaH), 7.50 (d, 1H, H-11), 7.37–7.22 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , H-8), 7.16 (t/d, 1H), 7.10 (t/d, 1H, H-9, H-10), 5.16 (m, H-6), 4.71 (d/d, H-12b) 4.48 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{O}$ ), 3.49 (t, 2H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{O-CH}_2$ ), 2.92–2.69 (m, 3H, H-5, H-6), 2.48 (d/d, 1H) 2.31 (m, 1H), 2.19–1.92 (m, 2H), 1.84–1.48 (m, 5H); 9/II: 8.35 (s, NaH), 7.50 (d, 1H, H-11), 7.37–7.22 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , H-8), 7.11 (t, 1H, H-9, H-10), 5.11 (m, 1H, H-6), 4.71 (m, 1H, H-12b), 4.44 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{O}$ ), 3.44 (m, 2H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 2.94–2.68, 2.47, 2.26, 2.02–1.42 (4m, 12H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  (388.5) Ber. C 77.29 H 7.26 N 7.21;

Gef.	77.10	7.38	7.14	( <u>9/I</u> )
	77.21	7.38	7.20	( <u>9/II</u> )

### 3-(3-Benzyloxypropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin (10):

Zu einer Lösung von 10.0 g (25.7 mmol) 9 in 600 ml absol. Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff und Eiskühlung 4.2 g (110 mmol) Lithiumalanat portionsweise zugegeben. Man kocht 1.5 h unter Rückfluß, kühlt ab und versetzt mit 4 g Natriumsulfat. Unter Eiskühlung wird das Überschüssige Lithiumalanat durch tropfenweise Zugabe von Ethanol zerstört. Man gibt anschließend 2 N Natronlauge zu bis die Aluminiumsalze ausfallen. Man filtriert ab, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan, dampft das Filtrat im Vakuum ein und filtriert den Rückstand an Aluminiumoxid (4.6 x 26 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 5:1). Man erhält das Gemisch der Amine 10/I und 10/II als gelbes Öl (9.2 g, 95%);  $R_f = 0.72, 0.47$  (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

Für die spektroskopischen Untersuchungen wird eine Probe des Gemisches durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid aufgetrennt. Zur Überführung in die Hydrochloride werden die Amine in Methanol gelöst und mit Acetylchlorid versetzt. Nach Zugabe von Ether fallen die Hydrochloride aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Diethylether zeigen sie die Schmp. 222–227°C (10/I x HCl) und 227.5–229°C (10/II x HCl).

IR (Film) 10/I:  $\nu = 3200$  (NH), 2810, 2760 (Bohlmann-Banden), 1615, 1500, 740, 700; 10/II: 3180 (NH), 2800, 2770 (Bohlmann-Banden), 1500, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10/I:  $\delta = 7.92$  (s,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.46 (d, 1H, H-11), 7.39–7.22 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , H-8), 7.11 (t/d, 1H), 7.06 (t/d, 1H, H-9, H-10), 4.62 (s, 2H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.48 (t, 2H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.18–2.92 (m, 4H), 2.72–2.51 (m, 2H), 2.12–1.83 (m, 3H), 1.83–1.41 (m, 4H), 1.29 (m, 2H), 1.08 (m, 1H); 10/II: 7.92 (s,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.46 (d/d, 1H, H-11), 7.37–7.20 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , H-8), 7.13 (t/d, 1H), 7.06 (t/d, 1H, H-10, H-9), 4.48 (s, 2H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.71 (bs, 1H, H-12b), 3.43 (t, 2H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.13–2.78, 2.69–2.51, 1.99–1.92, 1.77–1.52, 1.51–1.17, 0.92–0.78 (6m, aliph. H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \times \text{HCl}$  (411.0) Ber. C 73.06 H 7.60 N 6.82 Cl 8.63

Gef.	73.04	7.56	6.86	8.74 ( <u>10/I</u> )
	72.82	7.68	6.78	8.72 ( <u>10/II</u> )

### 3-Benzyloxycarbonyl-6-(3-benzyloxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[5,4-b]indol-8-ol (11a):

Eine Lösung von 5.83 g (16.6 mmol) 10 in 150 ml Tetrahydrofuran wird mit 30 ml einer 16-proz. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Man gibt in fünf Portionen 13 ml (86 mmol) Chloramelsäurebenzylester zu und erhitzt solange unter Rückfluß bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist (etwa 3h). Man läßt abkühlen und versetzt mit 500 ml Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Das nach Eindampfen erhaltene Rohprodukt wird durch flash-Chromatographie ( $\phi = 7$  cm, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1, danach 4:1) gereinigt. Man erhält 5.73 g (70%) farblosen Schaum;  $R_f = 0.32$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (KBr):  $\nu = 3450-3280$  (NH, OH), 1675 (Urethan)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (260 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.34-8.13$  (3bs, 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.64-6.90 (m, 14H, arom.-H), 6.37-4.79 (m, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 4.79-4.14, 3.85 (2m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{-Ph}$ , H-2), 3.47 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 3.57-3.29 (m, 1H), 3.23-2.65 (m, 4H), 2.40-0.98 (m, 10H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  (526.7) Ber. C 75.26, H 7.27, N 5.32; Gef. C 75.44, H 7.98, N 5.11

8-Acetoxy-3-benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[6,4-b]indol (11b):

Eine Mischung von 9.8 g (18.6 mmol) **11a**, 0.6 g 4-Dimethylaminopyridin, 100 ml absol. Dichlormethan, 25 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 500 ml Chloroform auf, wäscht die Lösung mit 1 N Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Man erhält 10.15 g (96%) eines farblosen Schaums;  $R_f = 0.77$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (Film):  $\nu = 3320$  (NH), 1735 (Ester), 1685 (Urethan)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (260 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.08, 8.06, 8.00$  (3 s, 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.66-6.92 (m, 14H, Arom.-H), 6.11 (d/d, J = 12/6 Hz), 5.95 (d/d), 5.77 (d/d J = 12/3 Hz, 1H, H-8), 5.22, 5.05, 4.91, 4.85 (4 d, J = 12 Hz, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 4.48, 4.39, 4.26 (3 s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 4.58-4.19, 4.03, 3.51, 3.45, 3.33-2.69, 2.43-2.23 (6m, 7H), 2.05, 2.02 (2 s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.13-0.82, 0.58-0.39 (2m, 9H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$  (568.7) Ber. C 73.92, H 7.09, N 4.93; Gef. C 73.60, H 7.35, N 4.76

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[6,4-b]indol-8-carbonsäurenitril (12a):

Eine Lösung von 10.15 g (17.8 mmol) **11b** in 700 ml Toluol wird unter Rühren und Stickstoff auf 50°C erwärmt und mit 460 mg Tetrabutylammoniumbromid (TBAB), 95 mg Natriumiodid und 21 g fein gepulvertem Natriumcyanid versetzt. Man kocht 5 h unter Rückfluß, gibt weitere 460 mg TBAB, 95 mg Natriumiodid und 7.6 g Natriumcyanid zu. Man kocht 3 h unter Rückfluß, läßt abkühlen, filtriert, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan, dampft im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie ( $\phi = 5$  cm, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) erhält man 8.75 g (91%) farblosen Schaum. Eine Probe von 2.98 g wird durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid, Dichlormethan) in die Diastereomeren aufgetrennt. Man erhält 1.25 g **12a/I**, 0.38 g Mischfraktion und 1.08 g **12a/II**;  $R_f = 0.39, 0.24$  (Aluminiumoxid, Dichlormethan).

IR (KBr):  $\nu = 3300$  (NH), 2240 (CN)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (260 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), **12a/I**:  $\delta = 8.29$  (s,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.48-7.05 (m, 14H, Arom.-H), 5.31, 5.25, 5.18, 5.14 (4 d, J = 12 Hz, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 4.40, 4.29 (2 d/d, J = 14/6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 3.80, 3.62 (2 d, J = 10 Hz, 1H), 3.49, 3.37 (2 t, J = 13 Hz, 1H), 3.18, 3.12 (2 t, J = 6 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.87-2.59 (m, 2H), 2.29 (t/d, J = 16/8 Hz, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.93 (mc, 1H), 1.51 (mc, 1H), 1.43-1.11 (m, 3H), 1.11-0.96 (m, 1H), 0.96-0.80 (m, 1H), 0.47 (mc, 1H). - **12a/II**: 9.03, 8.30, 8.21 (3 s, 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.68-6.92 (m, 14H), 5.06-4.25, 4.11-3.83 (2m, 4H), 4.47 (s, 2H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.66-2.67 (m, 7H), 2.14-1.90 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.71-1.34 (m, 3H), 1.34-0.81 (m, 3H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$  (535.7) Ber. C 76.23 H 6.96 N 7.84

Gef.	76.01	7.20	7.48	(12a/I)
	75.90	7.00		(12a/II)

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[6,4-b]indol-8-carbonsäureamid (12b):

Eine Lösung von 6.95 g (13.0 mmol) **12a** in 350 ml Ethanol wird bei 45°C mit 13.0 ml (26 mmol) 2 N Natronlauge und innerhalb von 5 min mit 6.90 ml (68.3 mmol) 31-proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Man versetzt mit 500 ml Wasser, säuert mit 1 N Salzsäure an und schüttelt mit Chloroform aus. Die organische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach flash-Chromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat 3:2) erhält man 5.41 g farblosen Schaum;  $R_f = 0.44, 0.37$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 5:1, zweimal entwickelt).

IR (Film):  $\nu = 1675$  (Urethan), 1615 (Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (260 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.10-8.78$  (1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.63-6.87 (m, 14H, Ar-H), 6.10-5.97, 5.71-5.49 (m, 2H,  $\text{CONH}_2$ ), 5.42, 4.67 (m, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 4.61-4.14 (m, 3H, Phenyl- $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.87-3.60, 3.59-2.63, 2.29 (m, 8H), 2.14-1.76 (m, 2H), 1.75-1.41 (m, 2H), 1.35-0.95 (m, 4H), 0.95-0.79, 0.63-0.48 (2 m, 1H).

$C_{26}H_{29}N_3O_4$ (563.7)	Ber.	C 73.75	H 7.10	N 7.59
	Gef.	73.97	7.10	7.22

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[5,4-blindol]-8-carbonsäuremethylester (12c):

Eine Lösung von 3.5 g **12b** in 100 ml Methanol wird mit 36 g Amberlyst<sup>®</sup> 15 versetzt und 90 h bei 60° C gerührt. Man filtriert den Ionenaustauscher ab und wäscht ihn mit Methanol. Nach Eindampfen im Vakuum bleibt ein öliger Rückstand, der durch flash-Chromatographie (Dichlormethan) gereinigt wird. Man erhält 2.42 g (67%) eines farblosen Schaums ( $R_f = 0.46$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 20:1)).

IR (Film):  $\nu = 3370$  (NH), 1735 (Ester), 1695 (Urethan)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.62$  (s, 1H, N<sub>3</sub>-H), 7.56-6.89 (m, 14 H, Ar-H), 5.31-4.26 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>-Phenyl), 4.52, 4.49, 4.23 (3 s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Phenyl), 4.37, 3.98 (2m, 1H), 3.71 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.80-3.30, 3.24-2.65, 2.30 (3m, 8H), 2.10-1.81 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 2H), 1.47-0.82, 0.66-0.48 (2m, 5H).

$C_{32}H_{40}N_3O_5$ (568.7)	Ber.	C 73.92	H 7.09	N 4.93
	Gef.	74.08	7.11	4.73

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[5,4-blindol]-8-carbonsäure (12d):

Eine Lösung von 0.64 g (1.16 mmol) **12c** und 10 g Kaliumhydroxid in 70 ml Methanol wird unter Stickstoff 8 h unter Rückfluß gekocht. Man säuert unter Eiskühlung mit halbkonzentrierter Salzsäure an und schüttelt mit Chloroform aus. Nach flash-Chromatographie ( $\varphi = 2$  cm, Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) erhält man 0.52 g der leicht zersetzlichen Säure **12d**;  $R_f = 0.61$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 1:1).

IR (Film):  $\nu = 3440$ -3260 (NH, COOH), 1680 (Urethan, Carboxyl)  $cm^{-1}$ .

$C_{26}H_{29}N_3O_5$  (564.7).

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[5,4-blindol]-8-carbonsäurepentafluorphenylester (12e):

Eine Lösung von 2.05 g (3.7 mmol) **12c** in 150 ml Methanol wird unter Rühren und Stickstoff mit 20 g Kaliumhydroxid versetzt und 8 h unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, säuert unter Kühlung mit Eis mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt mit Chloroform aus. Der nach Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand wird in 125 ml absol. Dichlormethan aufgenommen und mit 0.76 g (4.07 mmol) Pentafluorphenol versetzt. Unter Eiskühlung läßt man eine Lösung von 0.64 g (3.1 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml absol. Dichlormethan zutropfen, rührt 1 h unter Eiskühlung. Nach Zugabe von Chloroform wird die organische Lösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie ( $\varphi = 3$  cm, Dichlormethan/Ethylacetat 40:1) werden 1.18 (44%) eines farblosen Schaums erhalten;  $R_f = 0.70, 0.63$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 40:1).

IR (KBr):  $\nu = 3430, 3320$  (NH), 1785 (Ester), 1685 (Urethan)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.44$ -8.27 (3 s, 1H, N<sub>3</sub>-H), 7.73-6.94 (m, 14H, Ar-H), 5.40-5.13 (m, 1.4H), 4.83 (d, 0.6H, NCOOCH<sub>2</sub>), 4.74-4.21 (m, 1H), 4.51, 4.26 (2 s, 2H, Phenyl-CH<sub>2</sub>O), 4.03-3.79 (m, 1H), 3.69-2.85, 2.42-0.82, 0.66-0.48 (3m, 16H).

$C_{46}H_{37}F_5N_3O_6$ (720.7)	Ber.	C 66.66	H 5.17	N 3.89
	Gef.	66.49	5.23	3.70

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-hydroxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[5,4-blindol]-8-carbonsäuremethylester (13b):

Zu einer Lösung von 2.42 g (4.2 mmol) **12c** in 50 ml Isopropanol und 15 ml absol. Dichlormethan wird unter Einleiten von Stickstoff 1.0 g Palladium/Aktivkohle (9.7-proz.) gegeben. Man erwärmt auf 45°C, leitet Wasserstoff in die Lösung ein und rührt weitere 16 h unter Wasserstoffatmosphäre. Man kühlt ab, filtriert und wäscht den Katalysator mit Methanol. Der nach Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand (1.77 g) wird in 250 ml Dichlormethan gelöst und mit 40 ml einer 15-proz. Kaliumcarbonat-Lösung und 0.7 ml (4.6 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 5 min, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Der nach Einengen erhaltene Rückstand wird durch flash-Chromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat 5:2) gereinigt. Man erhält 1.78 g (87%) farblosen Schaum;  $R_f = 0.29$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 5:2).

IR (NaCl):  $\nu = 3400$  (NH), 1735 (Ester), 1685 (Urethan)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.77, 8.67, 8.56$  (3 s, 1H, N<sub>3</sub>-H), 7.56-6.91 (m, 9H, Ar-H),

5.36–5.13, 5.02–4.79, 4.69–4.51 (3m, 2H,  $\text{NCOOCH}_3$ ), 4.46–4.26, 4.05–3.94 (2m, 1H), 3.72 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.86–2.67, 2.31 (2m, 8H), 2.13–1.80 (m, 2H), 1.80–0.97 (m, 7H), 0.97–0.48 (2 m, 1H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$  (478.6) Ber. C 70.27, H 7.16, N 5.85; Gef. C 69.64, H 7.16, N 5.62

3-Benzoyloxy-carbonyl-5-(3-methansulfonoxypropyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[5,4-b]indol-8-carbonsäuremethylester (13c):

Eine Lösung von 1.68 g (3.5 mmol) **13b** in 170 ml absolutem Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 1.47 ml (10.5 mmol) Triethylamin und 0.39 ml (5.0 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 16 min, versetzt mit Chloroform und wäscht die Lösung mit 1 N Salzsäure und verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Nach Eindampfen und flash-Chromatographie (Dichlormethan/Ethylacetat 10:1) erhält man 1.86 g (95%) farblosen Schaum;  $R_f = 0.42$  (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (Film):  $\nu = 3400$  (NH), 1736 (Ester), 1695 (Urethan), 1175 ( $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.78, 8.76, 8.63, 8.54$  (4 s, 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.66–6.93 (m, 9H, Ar-H), 5.34–5.13, 5.03–4.79, 4.64–4.46 (3m, 2H,  $\text{NCOOCH}_3$ ), 4.46–4.18, 4.16–2.64 (m, 8H), 3.73, 3.71 (2 s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.02, 2.89, 2.88 (3 s, 3H,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 2.26, 2.13–0.83, 0.63–0.46 (4m, 10H).

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  (556.7) Ber. C 62.57 H 6.52 N 5.03 S 5.76

Gef. 62.39 6.52 5.16 5.52

3,7-Methano-1,2,4,5,6,7,8,9,10,11-decahydro-3H-azacyclododecino[5,4-b]indol-10-carbonsäuremethylester (14):

Unter Einleiten von Stickstoff wird eine Lösung von 211 mg (0.38 mmol) **13c** und 0.225 ml (1.6 mmol) Triethylamin in 10 ml absol. Tetrahydrofuran und 20 ml absol. Isopropanol auf 40°C erwärmt. Nach Zugabe von 100 mg Pd/Aktivkohle (9.7-proz.) wird 2 h lang Wasserstoff eingeleitet. Man versetzt mit Chloroform und 15-proz. Kaliumcarbonat-Lösung, trennt die organische Schicht ab, wäscht sie mit Wasser und dampft ein. Nach Filtration über Aluminiumoxid (2 x 10 cm, Dichlormethan) erhält man 109 mg (88%) farblosen Schaum;  $R_f = 0.76$  (Aluminiumoxid, Dichlormethan).

IR (KBr):  $\nu = 3400$  (NH), 1730 (Ester)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.38, 8.32$  (2 s, 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.52, 7.48 (2 d, 1H, H-12), 7.33, 7.31 (2 d, 1H, H-15), 7.14 (t, 1H), 7.07, 7.06 (2 t, H-13, H-14), 4.44 (d.d. J = 5.5/2 Hz, 0.6H, H-10), 4.24 (d/d, J = 13.5/4.5 Hz, 0.6H, H-10), 3.68 (2 s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.18 (d, J = 12 Hz, 0.5H), 3.06–2.28 (m, 6.5H), 2.14–1.56 (m, 6H), 1.46–1.25 (m, 3H), 1.18–1.00 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.86, 175.30$  ( $\text{COOCH}_3$ ), 136.26, 126.11 C-11a), 133.83, 131.13 (C-10a), 127.86, 127.37 (C-15a), 121.66, 121.4; 119.06, 118.75; 118.37, 118.37 C-13, C-14, C-15), 113.46, 112.99 (C-15b), 110.71, 110.67 (C-12), 57.89, 57.77; 56.91, 56.24; 54.02, 52.55 (C-2, C-4, C-16), 52.18  $\text{COOCH}_3$ ), 44.88, 42.28 (2 d, C-10), 36.72, 36.24 (2 d, C-7), 33.81, 32.36; 32.08, 32.03; 28.88, 26.13; 25.81, 22.37 (C-5, C-6, C-8, C-9), 22.06, 21.93 (C-1).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  (326.4) Ber. C 73.59, H 8.03, N 8.58; Gef. C 73.38, H 7.60, N 8.52

5-(3-Benzoyloxypropyl)-3,8-methano-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[5,4-b]indol-14-on (16a):

Verfahren A: Eine Lösung von 200 mg (0.48 mmol) **16**, 145 mg (1.19 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin und 0.32 ml (2.30 mmol) Triethylamin in 25 ml absol. Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 0.10 ml (1.39 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 min gerührt. Nach Zugabe von Chloroform wird das Gemisch mit 1 N Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie ( $\phi = 1$  cm, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1) erhält man 69 mg (36%) farblosen Schaum. Durch erneute flash-Chromatographie konnten Proben der Diastereomeren in reiner Form isoliert werden:  $R_f = 0.36$  (**16a-I**), 0.30 (**16a-II**) (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (Film):  $\nu = 3310$  (NH), 1675 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **16a-I**:  $\delta = 7.85$  (s, 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.47 (d, 1H), 7.38–7.24 (m, 6H, H-10, H-13, Ar-H), 7.16, 7.10 (2 t, 2H, H-11, H-12), 4.47 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-Phenyl}$ ), 4.09 (t, J = 9 Hz, 1H, H-8), 3.79 (t, 1H, H-4), 3.65 (t, 1H, H-2), 3.43 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.28 (d.m, 1H, H-2), 3.18 2 t, 2H, H-4, H-1), 2.92 (d.m, 1H, H-1), 2.39 (mc, 1H, H-7), 2.23–1.21 (m, 8H): **16a-II**: 7.96 (s, 1H,  $\text{N}_a\text{-H}$ ), 7.62 (d, 1H), 7.37–7.24 (m, 6H, H-10, H-13, Ar-H), 7.18, 7.11 (2 t, 2H, H-11, H-12), 4.44 (s, 2H,  $\text{Phenyl-CH}_2\text{O}$ ), 4.40 (t, J = 4.5 Hz, 1H, H-8), 4.21, 3.26

(2 d/t, 2H, H-4, H-2), 3.40 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.12 (m, 2H, H-4, H-1), 3.03 (d, 1H, H-2), 2.71 (d/d, 1H, H-1), 2.31-2.16 (m, 1H, H-7), 2.16-1.21 (m, 8H).

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (402.5) Ber. C 77.58, H 7.51, N 6.96; Gef. C 76.97, H 7.48, N 6.80

Verfahren B: Eine Lösung von 460 mg (0.63 mmol) **12e** in 30 ml absol. Ethylacetat wird unter Einleiten von Stickstoff auf 40°C erwärmt. Man gibt 250 mg Pd/Aktivkohle (10-proz.) zu und leitet 2 h Wasserstoff ein. Man filtriert den Katalysator ab, wäscht ihn mit Methanol aus und dampft im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie (ϕ = 2 cm, Dichlormethan/Ethylacetat werden 190 mg (74%) farbloser Schaum erhalten.

**6-(3-Hydroxypropyl)-3,8-methano-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[6,4-b]indol-14-on (16b):**

Unter Einleiten von Stickstoff wird eine Lösung von 1.0 g (1.39 mmol) **12e** in 100 ml absol. Ethylacetat auf 45°C erwärmt. Nach Zugabe von 0.5 g Pd/Aktivkohle (10-proz.) wird 7 h Wasserstoff eingeleitet und anschließend in einer Wasserstoffatmosphäre 16 h gerührt. Man filtriert, wäscht den Rückstand mit Methanol und dampft im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie (ϕ = 2 cm, Ethylacetat) erhält man 246 mg (67%) farblosen Schaum. Nach Digerieren mit Ethylacetat werden Kristalle mit Schmp. 213°C erhalten; R<sub>f</sub> = 0.42 (Kieselgel, Ethylacetat).

IR (KBr): ν = 3420-3260 (NH, OH), 1670 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.52, 8.34 (2 s, 1H, N<sub>3</sub>-H), 7.45 (2 d, 1H), 7.27 (2 d, 1H, H-10, H-13), 7.20-7.05 (m, 2H, H-11, H-12), 4.39 (t, J = 4 Hz, 0.7H, H-8), 4.17, 4.05, 3.74 (2m, 2H), 3.65-3.51 (2 t, 2H, CHOH), 3.34-2.82, 2.69 (2m, 4H), 2.37-1.11 (m, 10H, aliph. H, OH).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (312.4).

**Danksagung-** Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie.

LITERATUR

- <sup>1</sup> Mitteilung IV: G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* 1987, 43, 3765.
- <sup>2</sup> Vorläufige Mitteilung: G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Helv.Chim.Acta* 1986, 69, 438.
- <sup>3</sup> P. Mangeney, R.Z. Andriamialisoa, J.Y. Lallemand, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron* 1979, 35, 2175.
- <sup>4</sup> P. Mangeney, R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J.Org.Chem.* 1979, 44, 3765.
- <sup>5</sup> G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* 1987, 43, 3748.
- <sup>6</sup> G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* 1987, 43, 3766.
- <sup>7</sup> J.P. Kutney, W.J. Cretney, J.R. Hadfield, E.S. Hall, V.R. Nelson, *J.Am.Chem.Soc.* 1970, 92, 1704.  
J.P. Kutney *et al.*, *Helv.Chim.Acta* 1975, 58, 1648.
- <sup>8</sup> M.E. Kuehne, C.L. Kirkemo, T.H. Matsko, J.C. Bohnert, *J.Org.Chem.* 1980, 45, 3259.
- <sup>9</sup> Bei Diastereomergemischen werden den einzelnen Verbindungen, wenn nicht anders angegeben, nach steigender Polarität römische Ziffern zugeordnet. "I" steht also stets für das Diastereomere mit dem höchsten R<sub>f</sub>-Wert.
- <sup>10</sup> M. Lounasmaa, R. Jokela, *Tetrahedron* 1978, 34, 1841.
- <sup>11</sup> M. Lounasmaa, S.K. Kan, *Tetrahedron* 1980, 36, 1607.
- <sup>12</sup> H.S. Aaron, C.P. Ferguson, *Tetrahedron Letters* 1968, 6191.
- <sup>13</sup> G.W. Gribble, R.B. Nelson, *J.Org.Chem.* 1973, 38, 2831.