

EINE NEUE SYNTHESE VON VINBLASTIN-DERIVATEN VI,¹

SYNTHESE VON 20'-DEETHYL-20'-DEOXY-C'-HOMOVINBLASTIN ²

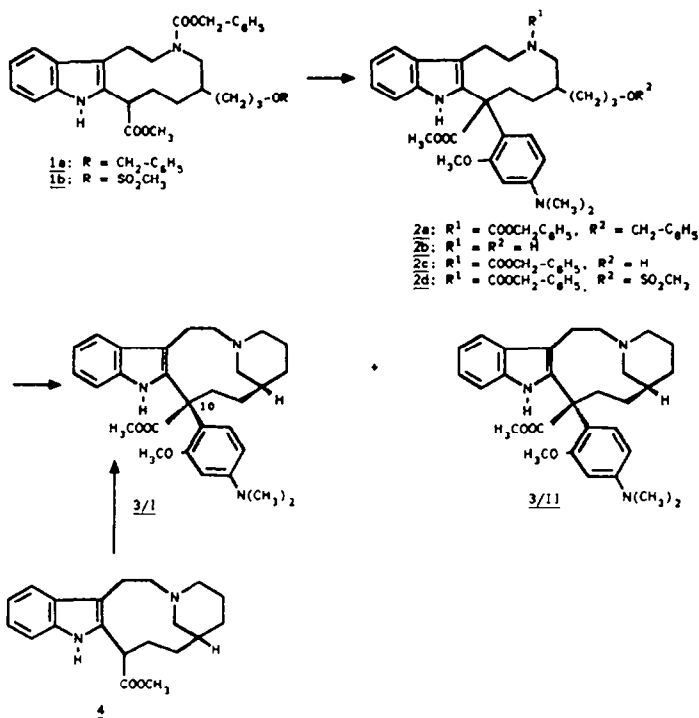
GOTTFRIED SCHILL^a, CLAUD ULRICH PRIESTER, UDO FRANK WINDHÖVEL und HANS FRITZ ^a

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

(Received in Germany 4 September 1989)

Abstract - Coupling of the acezinoindole derivative 1a with N,N-dimethyl-m-anisidine via the corresponding chloroindolenine results, after cyclization, in the formation of an 1:1 mixture of the homocleavamine derivatives 3I and 3II. The corresponding reaction of the homocleavamine derivative 4 with N,N-dimethyl-m-anisidine leads exclusively to compound 3I with unnatural configuration on C-10. By coupling of the diastereomeric lactams 5 with N,N-dimethyl-m-anisidine, the arylated lactams 6aI and 6aII are obtained. The hydrolysis of lactam 6aII followed by cyclization results in the formation of homocleavamine 3II. - The coupling of the acezinoindole derivative 1b with vindoline via the chloroindolenine leads after cyclization to a mixture of the dimers 8I - 8IV in 85% yield. 20'-Deethyl-20'-deoxy-C'-homovinblastine 8II was isolated in 27% yield after repeated chromatography and its absolute stereochemistry determined by comparing its CD spectrum with those of other vinblastine derivatives.

In der vorangehenden Mitteilung haben wir über die Synthese der Octahydro-3H-azecinoindol-Derivate 1a,b und des Homocleavamin-Derivates 4 berichtet ¹. Diese stellen nach dem von uns entworfenen Konzept ² geeignete Ausgangsmaterialien zur Synthese von C'-Homovinblastin-Verbindungen dar. Für die beabsichtigten Kupplungsreaktionen dieser Verbindungen haben wir zunächst N,N-Dimethyl-m-anisidin als Modellverbindung anstelle von Vindolin eingesetzt. Hierzu wurde 1a mit tert.-Butylhypochlorit in das entsprechende Chlorindolenin übergeführt. Nach Zugabe von N,N-Dimethyl-m-anisidin in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat trat spontane Reaktion ein und das Arylierungsprodukt 2a konnte in 94% Ausbeute als farbloses Öl isoliert werden. Das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung zeigt wegen gehinderter Rotation des Arylkerns und des Benzyloxycarbonylrestes eine starke Signalverbreiterung. Wie die nachfolgenden Umsetzungen zeigen, liegt 2a als Diastereomergemisch vor.



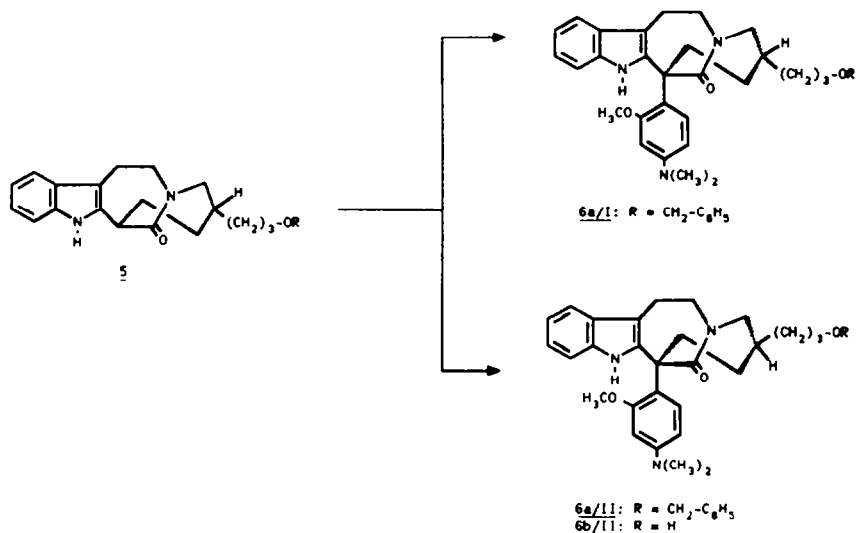
Durch Hydrogenolyse von **2a** in Isopropanol/Dichlormethan in Gegenwart von Pd/Aktivkohle konnten die beiden Schutzgruppen abgespalten und aus dem so erhaltenen Amin **2b** durch erneute Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester das N₆-geschützte Derivat **2c** erhalten werden. Dessen Reaktion mit Methansulfochlorid ergibt **2d**. Zur Abspaltung der N₆-Schutzgruppe und Cyclisierung wurde die Verbindung **2d** mit Pd/Aktivkohle in Dichlormethan/Isopropanol in Gegenwart von Triethylamin hydriert. Mit 85% Ausbeute wurde ein 1:1 Gemisch der Produkte **3I** und **3II** erhalten, das sich durch Chromatographie an Aluminiumoxid auftrennen ließ. Die individuelle Strukturzuordnung für die beiden Verbindungen basiert auf dem Befund, daß die Verbindung **3I** auch durch Kupplung des Homocleavamin-Chlorindolenin-Derivates von **4** mit N,N-Dimethyl-m-anisidin erhalten wird.

In einem zweiten Verfahren haben wir das Gemisch der diastereomeren Methansulfonate **1b**¹ über die entsprechenden Chlorindolenine als Zwischenstufen mit N,N-Dimethyl-m-anisidin umgesetzt und anschließend zu **3** cyclisiert. Wir erhielten hierbei die Verbindungen **3I** und **3II** in Ausbeuten von 5 und 50%, in einem zweiten Ansatz mit 10 und 35%. Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, da sie zeigen, daß der sterische Verlauf der Kupplungsreaktion der Chlorindolenine der Verbindungen **1a,b** durch den in δ -Stellung zur Methoxycarbonylgruppe befindlichen Substituenten beeinflußt werden kann. Im Vergleich zu Umsetzungen der Chlorindolenine von Azoninoloindol-Derivaten^{4,5}, bei denen die beiden Asymmetriezentren nur durch

eine Methylengruppe getrennt sind, ist eine wesentlich geringere Stereoselektivität zu beobachten.

Das von uns bereits beschriebene Homocleavamin-Derivat **4**¹ liegt als 1:1-Gemisch diastereomerer Verbindungen vor. Es wurde mit tert.-Butylhypochlorit zum entsprechenden Chlorindolenin und anschließend mit N,N-Dimethyl-m-anisidin in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat umgesetzt. Mit 60% Ausbeute wurde eine einheitliche Verbindung isoliert. Da die Umsetzung der Chlorindolenine von Cleavamin-Derivaten stets zu Kupplungsprodukten mit unnatürlicher Konfiguration an C-16' führt¹¹, nehmen wir an, daß dem Reaktionsprodukt die Struktur **3I** mit "unnatürlicher Konfiguration" an der Verknüpfungsstelle zukommt.

In der voranstehenden Mitteilung¹ berichteten wir ferner über die Synthese des Lactams **5**, das als Diastereomergemisch erhalten wurde, wobei der Anteil eines Isomeren überwog. Durch Reaktion von **5** mit tert.-Butylhypochlorit wird das entsprechende Chlorindolenin erhalten, das wiederum in der oben erwähnten Weise mit N,N-Dimethyl-m-anisidin umgesetzt wurde. Mit 72% Ausbeute (bezogen auf **5**) wurden die diastereomeren Lactame **6aI** und **6aII** im Verhältnis 1:3 erhalten. Die beiden Verbindungen lassen sich durch Chromatographie an Aluminiumoxid trennen. Die Strukturzuordnung basiert auf der Umsetzung von **6aII** zu der Verbindung **3II**. Hierzu wurde die Benzylether-Funktion im Lactam **6aII** durch Hydrogenolyse bei 40°C in Isopropanol mit Pd/Aktivkohle gespalten und mit 80% Ausbeute der Alkohol **6bII**

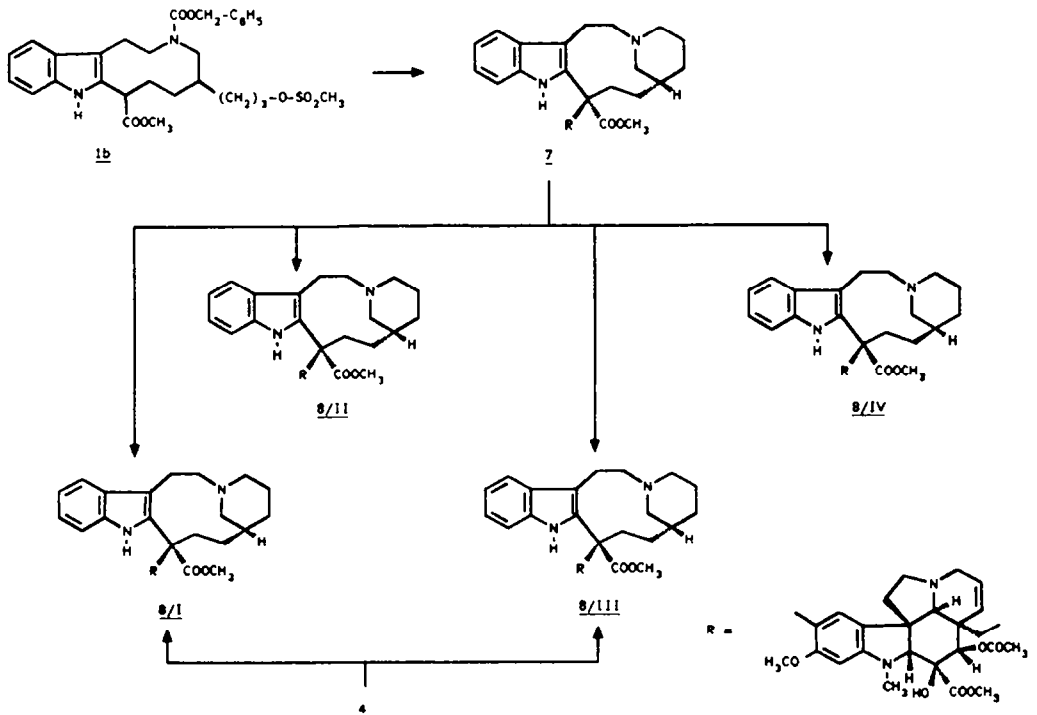


erhalten. Zur Methanolyse des Lactamringes wurde **6bII** mit 1.5proz. methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung umgesetzt, wodurch **2b** mit 87% Ausbeute erhalten wurde. Nach Schützen des N₅-Stickstoffs mit Chlorameisensäurebenzylester und Mesylierung zu **2d**, hydrogenolytischer Abspaltung des Benzylloxycarbonyl-Restes und Cyclisierung wurde ein Reaktionsprodukt erhalten, das mit **3II** identisch war. Damit hatte sich das von uns entwor-

fene Konzept³ zur Synthese dimerer Vinca-Alkaloide auch für Lactame des Typs 6 als realisierbar erwiesen.

Die Ergebnisse der Modelluntersuchungen mit N,N-Dimethyl-m-anisidin ließen erwarten, daß auch die Umsetzung des Homocleavaminderivates 4 mit Vindolin ausschließlich zu Homovinblastin-Derivaten mit der "unnatürlichen" Stereochemie an der Verknüpfungsstelle führt. Setzt man dagegen das Chlorindolenin des Mesylats 1b mit Vindolin um und cyclisiert nach Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Gruppe, so sollten überwiegend Derivate mit der Stereochemie des Vinblastins und des Vincovallins entstehen.

Wir überführten deshalb das Mesylat 1b in der üblichen Weise in das entsprechende Chlorindolenin und setzten dieses bei 0°C mit einem Unterschub an Vindolin und Bortrifluorid-Etherat um. Nach Aufarbeitung ließ sich das dimere Mesylat 7 mit 93% Ausbeute isolieren. Zur Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Gruppe und zum Aufbau des Ringes D' wurde das Reaktionsprodukt bei 40°C in Tetrahydrofuran/Isopropanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Pd/Aktivkohle hydriert. Nach Aufarbeitung und flash-Chromatographie wurde mit 85% Ausbeute ein Gemisch der vier Verbindungen 8I-IV erhalten, wobei das Dünnschichtchromatogramm zeigte, daß die Diastereomeren 8I und 8III nur in sehr geringer Menge entstanden waren. Durch wiederholte flash-Chromatographie konnten die Hauptprodukte



20'-Desethyl-20'-desoxy-C'-homovincovallin **8II** und 20'-Desethyl-20'-desoxy-C'-homovinblastin **8IV** in reiner Form isoliert werden. Die Ausbeute an **8IV** betrug 27%.

Die Strukturzuordnung für die Verbindungen **8I**–**8IV** basiert auf dem Vergleich der CD-Spektren von **8II** und **8IV** mit denen der entsprechenden Vinblastin-Derivate sowie der Tatsache, daß die Kupplung von **4** über das entsprechende Chlorindolenin mit Vindolin anschließend die beiden Diastereomeren **8I** und **8III** ergibt.

Zur Kupplung von **4** mit Vindolin wurde die als Diastereomergemisch vorliegende Verbindung bei -40°C mit tert.-Butylhypochlorit in das Chlorindolenin übergeführt und anschließend in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat mit einem Unterschub an Vindolin versetzt. Mit 87% Ausbeute wurden ausschließlich die beiden Dimeren **8I** und **8III** erhalten, die sich durch flash-Chromatographie trennen ließen. Die beiden Verbindungen wurden durch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sicher charakterisiert und sind im Dünnschichtchromatogramm identisch mit denen, die durch Umsetzung von **1b** mit Vindolin und nachfolgender Schließung des Ringes D' erhalten wurden.

Es ist bekannt, daß die Daten aus Circular dichroismus-Spektren von Alkaloiden des Vinblastin-Typs gut mit der absoluten Stereochemie an der Verknüpfungsstelle C-10' und dem Asymmetriezentrum C-14' korrelieren ⁶⁻¹⁰. Die in Tabelle 1 (und im Versuchsteil) zusammengestellten Werte der CD-Spektren von **8II** und **8IV** sowie der Vergleichsverbindungen 20'-Desethyl-20'-desoxyvincovallin und 20'-Desethyl-20'-desoxyvinblastin zeigen, daß die Ringerweiterung im C'-Ring die Circular dichroismus-Spektren nur wenig verändert. Die erhaltenen Werte zeigen eine gute Korrelation mit den beiden Vergleichsverbindungen sowie den natürlichen Alkaloiden Vinblastin und Vincovallin und lassen somit eine Zuordnung der Stereochemie an den beiden Asymmetriezentren zu.

Tabelle 1. Circular dichroismus-Daten der Dimeren **8II** und **8IV** und der Vergleichsverbindungen 20'-Desethyl-20'-desoxyvincovallin und 20'-Desethyl-20'-desoxyvinblastin; weitere Vergleichsdaten siehe Lit. ⁶⁻¹⁰.

Verbindung	λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$)			
8II	208.9 (29.40)	219.6 (-52.68)	254.2 (5.96)	301.8 (-4.6)
20'-Desethyl-20'-desoxy-vincovallin	208.2 (44.78)	220.3 (-55.4)	255.4 (7.34)	302.6 (-9.27)
8IV	209.3 (-75.45)	223.6 (46.49)	255.4 (20.76)	301.1 (1.15)
20'-Desethyl-20'-desoxy-vinblastin	209.7 (-80.76)	223.5 (34.26)	254.7 (17.32)	302.6 (6.20)

EXPERIMENTELLER TEIL

Wegen allgemeiner Angaben siehe Ref. ³.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-benzoyloxypropyl)-8-[2-methoxy-4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[6,4-b]indol-8-carbonsäuremethylester (2a): Eine Lösung von 1.92 g (3.37 mmol) 1a (Diastereomeregemisch) und 0.47 ml (3.37 mmol) Triethylamin in 90 ml absol. Dichlormethan wird bei 0°C innerhalb von 1.5 h mit 67 ml einer 0.06 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan versetzt. Zu der so erhaltenen Lösung des Chlorindolenins werden 0.515 ml (3.4 mmol) N,N-Dimethyl-m-anisidin und 0.83 ml (6.7 mmol) Bortrifluorid-Etherat gegeben. Man rührt 45 min, versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Einengen im Vakuum und flash-Chromatographie ($\phi = 3$ cm, Dichlormethan, danach Dichlormethan/Ethylacetat 20:1) erhält man 2.28 g (94%) farblosen Schaum; $R_f = 0.63$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1).

IR (Film): $\nu = 3430$ (NH), 1730 (Ester-CO), 1700 (Urethan-CO) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ -7.20 (m, 12H), 7.20-6.88 (m, 3H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-6', Phenyl), 6.29 (d, 0.4H, H-5'), 6.14-5.95 (m, 1H, H-3'), 5.32 (d, 0.6H, H-5'), 5.28-4.67 (m, 2H, NCOOCH_3), 4.57-3.88 (m, 3H, OCH_3), 3.71, 3.66, 3.65 (3 s, 3H, COOCH_3), 3.55, 3.49 (2 bs, 3H, OCH_3), 2.90, 2.87 (2 s, 6H, NCH_3), 3.88-2.10 (m, 7H), 2.07-0.39 (m, 9H).

$\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_8$ (717.9) Ber. C 73.61, H 7.15, N 5.85; Gef. C 73.49, H 7.09, N 5.39.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-hydroxypropyl)-8-[2-methoxy-4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[6,4-b]indol-8-carbonsäuremethylester (2c): Eine auf 45°C erwärmte Lösung von 2.28 g (3.18 mmol) 2a in 15 ml absol. Dichlormethan und 125 ml absol. Isopropanol wird unter Stickstoff mit 1.0 g Pd/Aktivkohle (9.7proz.) versetzt. Man leitet anschließend 1 h Wasserstoff in die Lösung und rührt weitere 15 h unter Wasserstoffatmosphäre. Man filtriert den Katalysator ab, wäscht den Rückstand mit Dichlormethan/Methanol 1:1 und dampft im Vakuum ein. Nach Digerieren des Rückstands mit Dichlormethan/Diethylether erhält man 1.56 g (99%) Feststoff 2b mit Schmp. 175-185°C.

Eine Lösung von 1.28 g 2b in 100 ml Dichlormethan wird mit 20 ml einer 15proz. Kaliumcarbonat-Lösung und 0.43 ml (2.86 mmol) Chloramelsensäurebenzylester versetzt. Man rührt 15 min bei Raumtemperatur, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\phi = 3$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 3:2) erhält man 1.39 g (85%) farblosen Schaum; $R_f = 0.43$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 5:2).

IR (Film): $\nu = 3540$ -3280 (OH), 3430 (Indol-NH), 1725 (Ester), 1695 (Urethan) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.40$, 8.85-8.65 (1H, Na-H), 7.55-7.22 (m, 7H), 7.22-6.90 (m, 3H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-6', Phenyl), 6.30 (d, 0.3H, H-5'), 6.15-5.97 (m, 1H, H-3'), 6.34 (d, 0.7H, H-5'), 5.30-4.77 (m, 2H, NCOOCH_3), 4.44-3.91 (2 m, 1H), 3.72, 3.72, 3.67, 3.66 (4 s, 3H, COOCH_3), 3.69, 3.56, 3.49 (3 bs, 3H, OCH_3), 2.91, 2.88 (2 s, NCH_3), 3.87-2.17 (m, 7H), 2.08-0.47 (m, 10H, alph. H, CH_2OH).

$\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8$ (627.8) Ber. C 70.79, H 7.23, N 6.69; Gef. C 70.79, H 7.20, N 6.36.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-methansulfonyloxypropyl)-8-[2-methoxy-4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecinol[6,4-b]indol-8-carbonsäuremethylester (2d): a. Verbindung 2c als Ausgangsmaterial

Eine Lösung von 1.02 g (1.62 mmol) 2c in 50 ml absol. Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 0.68 ml (4.9 mmol) Triethylamin und in zwei Portionen mit 0.18 ml (2.3 mmol) Methansulfochlorid versetzt. Nach 5 min wird Chloroform zugegeben und das Reaktionsgemisch zwei Mal mit 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach flash-Chromatographie ($\phi = 3$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1) werden 1.07 g (93%) farblos Schaum erhalten; $R_f = 0.50$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

IR (Film): $\nu = 3430$ (Indol-NH), 1735 (Ester), 1700 (Urethan) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.34$ (1H, Na-H), 7.56-7.21 (m, 6H), 7.21-6.91 (m, 4H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-6', Phenyl), 6.29 (d, 0.4H, H-5'), 6.16-5.96 (m, 1H, H-3'), 5.45-5.30 (d, 0.6H, H-5'), 5.30-3.85 (m, 4H, NCOOCH_3), 3.71, 3.70, 3.67, 3.65 (4 s, 3H, COOCH_3), 3.60, 3.54, 3.48 (3 bs, 3H, OCH_3), 3.01, 2.96, 2.83, 2.79 (4 s, 3H, OSO_2CH_2), 2.93, 2.89, 2.89, 2.87 (4 s,

6H, NCH₃), 3.85–2.14 (m, 6H), 2.14–0.38 (m, 9H, aliph. H).

C₂₈H₄₇N₃O₅ (705.9) Ber. C 64.66, H 6.71, N 5.95, S 4.54; Gef. C 64.31, H 6.76, N 5.55, S 4.70.

b. Verbindung 1b als Ausgangsmaterial

Man versetzt unter Elskühlung eine Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 1b in 5 ml absol. Dichlormethan mit 0.025 ml (0.18 mmol) Triethylamin und 3.6 ml (0.18 mmol) einer 0.05 molaren tert.-Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan. Anschließend gibt man 0.027 ml (0.18 mmol) N,N-Dimethyl-m-anisidin und 0.044 ml (0.36 mmol) Bortrifluorid-Etherat zu. Nach 30 min wird die Reaktionslösung in Chloroform aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie (ϕ = 1 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) erhält man 119.5 mg (94%) farblosen Schaum.

3.7-Methano-10-[2-methoxy-4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-1,2,4,5,6,7,8,9,10,11-decahydro-3H-azacyclododecin(5,4-b)indol-10-carbonsäuremethylester (3I und 3II) aus 2d: Eine Lösung von 0.98 g (1.39 mmol) 2d (hergestellt aus 2c) in 5 ml absol. Dichlormethan und 50 ml absol. Isopropanol wird mit 0.48 ml (3.44 mmol) Triethylamin versetzt und unter Einleiten von Stickstoff auf 40°C erwärmt. Nach Zugabe von 0.4 g Pd/Aktivkohle (9.7proz.) leitet man 1 h Wasserstoff in die Lösung. Man filtriert, wäscht den Katalysator mit Methanol und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Man nimmt den Rückstand in 200 ml Chloroform auf, wäscht die organische Lösung mit 10proz. Kaliumcarbonat-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Ethylacetat 5:1 über Aluminiumoxid (3 x 12 cm) filtriert. Man erhält 561 mg (85%) der Amine 3I und 3II. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid (3 x 14 cm, Dichlormethan/Ethylacetat 20:1, danach 5:1) werden 275 mg 3I, 33 mg Mischfraktion und 272 mg 3II als farblose Öle erhalten; R_f = 0.63 und 0.25 (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1).

Verbindung 3I:

IR (Film): ν = 3450 (NH), 1730 (Ester) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.42 (s, 1H, H_a-H), 7.40 (d, H-12), 7.29 (d, H-15), 7.25 (bd, H-6'), 7.08, 6.98 (2 t, H-13, H-14), 6.24 (d/d, J = 7.5 / 2.5 Hz, 1H, H-5'), 6.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.27 (m, 1H, H-9), 3.14–2.68 (m, 5H), 2.80 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.60–2.39 (m, 2H), 2.35–2.09 (m, 3H), 1.77–1.62 (m, 1H), 1.62–1.36 (m, 3H), 1.36–1.18 (m, 1H), 1.18–1.05 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ = 176.79 (COOCH₃), 156.86 (C-2'), 150.64 (C-4'), 134.66, 134.29 (C-10a, C-11a), 128.74, (C-15a), 126.72 (C-6'), 122.13 (C-1'), 120.44, 118.10, 117.91, (C-13, C-14, C-15), 110.58 (C-15b), 110.41 (C-12), 104.69 (C-4'), 97.04 (C-3'), 55.97, 54.90, 52.52 (C-2, C-4, C-16), 55.40 (OCH₃), 53.66, (s, C-10), 52.11 (COOCH₃), 40.49 (N(CH₃)₂), 32.61, (d, C-7), 31.53 (C-9), 29.74, 25.18, 24.78 (C-5, C-6, C-8), 21.3 (C-1).

C₂₈H₄₇N₃O₅ (476.6).

Verbindung 3II:

IR (KBr): ν = 3420 (NH), 1730 (Ester) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.90, 8.00 (1H, N_a-H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (d, 0.7H), 7.24 (d, 0.3H, H-12, H-15), 7.21 (d, 1H, H-6'), 7.13 (t, 0.7H), 7.11 (t, 0.3H), 7.06 (t, 0.7H), 6.97 (t, 0.3H, H-13, H-14), 6.39 (d/d, 0.3H, H-5'), 6.33–6.28 (m, 1H, H-3'), 6.10 (d, 0.7H, H-5'), 5.45 (d/m, 0.3H, H-9), 3.79, 3.64 (2 s, 3H, COOCH₃), 3.54, 3.38 (2 s, 3H, OCH₃), 3.48–3.25 (2 m, 1H), 3.01, 2.94 (2 s, 6H, NCH₃), 3.18–1.93, 1.70–0.56 (mehrere m, 15.7H, aliph.H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ = 174.98 (COOCH₃), 157.64, 158.10* (C-2'), 150.98, 150.7* (C-4'), 134.64, 135.7*, 132.2, 133.6* (C-10a, C-11a), 129.70, 128.2* (C-15a), 130.86, 126.62* (C-6'), 121.40, 121.41*, 118.60, 118.16*, 118.51, 117.87* (C-13, C-14, C-15), 110.25, 110.45* (C-12), 103.87, 103.72* (C-5'), 96.52, 97.55* (C-3'), 52.05, 52.12* (COOCH₃), 55.60, 55.94* (OCH₃), 55.71, 57.99*, 55.11, 55.11*, 54.97, 51.43, 51.38* (C-2, C-4, C-10, C-16), 40.51, 40.51* (NCH₃), 30.44, 35.22* (C-9), 32.58, 31.17* (d, C-7), 30.16, 28.36*, 29.63, 27.42*, 26.01, 24.71*, 20.79, 24.34* (C-5, C-6, C-8, C-1).

* * Nebenkonformer.

Verbindung 3I durch Umsetzung von 4: Eine Lösung von 47 mg (0.14 mmol) 4 in 7 ml absol. Dichlormethan wird unter Elskühlung mit 0.02 ml (0.14 mmol) Triethylamin und innerhalb von 10 min mit 2.8 ml (0.14 mmol) einer 0.05 M Lösung von tert.-Butylhypochlorit in Tetrachlormethan versetzt. Anschließend gibt man 0.025 ml (0.16 mmol) N,N-Dimethyl-m-anisidin und 0.033 ml (0.27 mmol) Bortrifluorid-Etherat zu. Man rührt 1 h bei 0°C, versetzt die violette

Reaktionsmischung mit Chloroform, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach präparativer Schichtchromatographie an Aluminiumoxid mit Dichlormethan/Petrolether 2:1 erhält man 41 mg (60%) farbloses Öl, das im DC und $^1\text{H-NMR}$ mit der oben erhaltenen Verbindung 3I identisch ist.

5-(3-Benzoyloxypropyl)-3,8-methano-8-[2-methoxy-4-(N,N-dimethylamino)-phenyl]-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[6,4-b]indol-14-on (6aI und 6aII): Eine Lösung von 188 mg (0.47 mmol) 5¹ (Diastereomergemisch) in 30 ml absol. Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 0.065 ml (0.47 mmol) Triethylamin und innerhalb von 45 min mit 9.4 ml einer 0.05 M tert. Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan versetzt. Anschließend gibt man 0.071 ml (0.47 mmol) N,N-Dimethyl-m-anisidin und 0.12 ml (0.98 mmol) Bortrifluorid-Etherat zu und rührt 1 h bei 0°C. Die Reaktionslösung wird mit Chloroform versetzt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch flash-Chromatographie ($\phi = 2$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 10:1, danach 8:1) erhält man 46 mg 6aI und 140 mg 6aII (Gesamtausbeute 72%) als farblose Öle; $R_f = 0.68, 0.40$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 8:1).

Verbindung 6aI:

IR (Pilm): $\nu = 3480-3320$ (NH), 1675 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55-7.41, 7.15-7.02$ (2 m, 11H, H-10, H-11, H-12, H-13, $\text{N}_a\text{-H}$, H-6', Phenyl), 6.36 (d/d, 1H, H-5'), 6.27 (d, 1H, H-3'), 4.45 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.53-2.81 (m, 5H), 3.42, 3.32 (2 s, 3H, OCH_3), 2.96 (s, 6H, NCH_3), 2.28 (d/d, J = 15/10 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.89 (d/d, 1H), 1.71-1.11 (m, 6H), 0.97-0.81 (m, 1H).

Verbindung 6aII:

IR (Pilm): $\nu = 3450-3320$ (NH), 1645 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54-7.20$ (m, 8H), 7.15-7.02 (m, 3H, H-10, H-11, H-12, H-13, $\text{N}_a\text{-H}$, H-6'), 6.38 (d/d, 1H, H-5'), 6.23 (d, 1H, H-3'), 4.47 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 3.94-3.80 (m, 2H, H-2, H-4), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.53-3.34 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2), 3.23-2.90 (m, 2H, H-1), 2.97 (s, 6H, NCH_3), 2.45 (d/d, J = 12/4 Hz, H-4), 2.33, 2.20 (t, J = 11 Hz, 2H, H-7), 2.10-0.83 (m, 7H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ (551.7) Ber. C 76.19, H 7.49, N 7.62; Gef. C 76.09, H 7.37, N 7.38.

Umwandlung von 6bII in das Amin 3II.

a. Verbindung 2c:

Eine Lösung von 87 mg (0.19 mmol) 6bII in 10 ml absol. Methanol wird unter Eiskühlung und Stickstoff mit 0.23 ml (3.2 mmol) Acetylchlorid versetzt und anschließend 114 h unter Rückfluß gekocht. Man kühlt ab, gibt 20 ml Dichlormethan, 20 ml einer 15proz. Kaliumcarbonat-Lösung und 0.042 ml (0.28 mmol) Chloramelsäurebenzylester zu, rührt 10 min., versetzt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Einengen im Vakuum und flash-Chromatographie ($\phi = 1$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1) erhält man 103.5 mg (87%) 2c als farbloses Öl.

b. Verbindung 2d:

Eine Lösung von 103.5 mg (0.16 mmol) 2c in 10 ml absol. Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 0.070 ml (0.60 mmol) Triethylamin und 0.030 ml (0.39 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt und 10 min gerührt. Man versetzt mit Chloroform und wäscht die Reaktionslösung mit 1 N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Einengen im Vakuum und flash-Chromatographie ($\phi = 1$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 20:1) erhält man 86.5 mg (74%) farbloses Öl 2d.

c. Verbindung 3II:

Eine Probe der so erhaltenen Verbindung 2d wird wie weiter oben beschrieben, hydriert und cyclisiert. Man erhält als einheitliches Reaktionsprodukt das Amin 3II.

3-Benzoyloxycarbonyl-5-(3-methansulfonyloxypropyl)-8-(10-vindolinyl)-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro-3H-azecino[5,4-b]indol-8-carbonsäuremethylester 7: Zu einer Lösung von 160 mg (0.269 mmol) 1b und 0.038 ml (0.27 mmol) Triethylamin in 20 ml absol. Dichlormethan läßt man unter Eiskühlung innerhalb von 30 min 6.4 ml (0.27 mmol) einer 0.05 M tert. Butylhypochlorit-Lösung in Tetrachlormethan tropfen. Nach Zugabe von 117 mg (0.266 mmol) Vindolin und 0.070 ml (0.57 mmol) Bortrifluorid-Etherat rührt man 1 h unter Eiskühlung. Die Reaktionslösung wird mit Chloroform versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach flash-Chromatographie ($\phi = 1$ cm, Dichlormethan/Ethylacetat 3:1) erhält man 262.4 mg (97%),

bezogen auf Vindolin) **7** als farblosen Schaum, der nach Versetzen mit Diethylether erstarrt; $R_f = 0.35, 0.28$ (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 4:1).

IR (Film): $\nu = 3420$ (NH, OH), 1740 (COOCH₃, OCOCH₃), 1690 (NCOO) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ – 6.96 (m, 10H, H-10', H-11', H-12', H-13', C₆H₅, H-9), 5.92 (s, 1H, H-12), 5.86 (d/d, 1H, H-14), 5.60–5.41 (m, 1H), 5.36–5.07 (m, 3H, H-15, H-17, NCOOCH₃), 3.78, 3.75, 3.68, 3.63, 3.61, 3.54, 3.46 (7 s, COOCH₃, OCH₃, H-2), 2.83, 2.82 (2 s, OSO₂CH₃), 2.63 (s, N₂-CH₃), 2.10 (OCOCH₃), 4.27–0.39 (m, 12 aliph. H).
C₅₄H₆₆N₄O₁₂S (1011.2).

3,7-Methano-10-(10-vindoliny)-1,2,4,5,6,7,8,9,10,11-decahydro-3H-azacyclododecinol[5,4-b]indol-10-carbonsäuremethylester 8: Eine Lösung von 239 mg (0.236 mmol) **7** und 0.084 ml (0.60 mmol) Triethylamin in 10 ml absol. Tetrahydrofuran und 10 ml absol. Isopropanol wird unter Einleiten von Stickstoff auf 40°C erwärmt. Man gibt 120 mg Pd/Aktivkohle (9.7proz.) zu und leitet 80 min Wasserstoff in die Lösung. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, in Chloroform aufgenommen und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Einengen im Vakuum und flash-Chromatographie ($\phi = 1$ cm, Ethylacetat/Ethanol 4:1, danach 1:1) erhält man 161.6 mg (87.6%) eines Gemisches aus zwei Hauptprodukten (**8II** und **8IV**) und zwei Nebenprodukten (**8I** und **8III**). Dieses Gemisch wird durch wiederholte flash-Chromatographie in drei Fraktionen aufgetrennt: Fraktion I (Spur **8I**, **8II** und **8III**, 54 mg; Fraktion II: 42.5 mg Mischfraktion aus **8II**, **8III** und **8IV**; Fraktion III: 49 mg **8IV**. Durch erneute Chromatographie der Fraktion I wird die Verbindung **8II** in nahezu reiner Form erhalten.

$R_f = 0.30$ (**8I**), 0.27 (**8II**), 0.17 (**8III**), 0.13 (**8IV**) (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 5:1); 0.49 (**8I**), 0.40 (**8II**), 0.28 (**8III**), 0.19 (**8IV**) (Aluminiumoxid, Ethylacetat/Ethanol 5:1).

Verbindung **8II**:

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.99$ (s, 1H, N₂-H), 7.57, 7.31 (2d, 1H), 7.32–6.90 (m, 3H, H-12', H-13', H-14', H-15'), 7.03 (s, 1H, H-9), 6.14, 5.92 (2s, 1H, H-12), 5.83 (d/d, 1H, H-14), 5.61 (s, 1H, H-17), 5.24 (d, 1H, H-15), 3.85, 3.77, 3.76, 3.61 (4s, COOCH₃, OCH₃, H-2), 2.74 (s, 3H, N₂-CH₃), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 3.85–0.66 (mehrere m, 26H, aliph. H), 0.55, 0.48 (2t, 3H, CH₂CH₃).

CD (Methanol, 0.26 mol/l): nm ($\Delta \epsilon$) = 323.8 (–0.39), 301.8 (–4.60), 264.2 (+5.96), 219.6 (–52.68), 206.9 (+29.40).

MS (EI, 70 eV, 230°C, Direktleinlaß): m/e (%) = 780 (25, M⁺), 721 (17), 621 (13), 578 (18), 513 (10), 390 (10), 324 (26), 311 (28), 282 (21), 188 (8), 135 (62), 124 (100), 122 (30), 110 (52), 96 (36), 82 (16), 68 (12), 43 (17).

Verbindung **8IV**:

IR (KBr): $\nu = 3480$ – 3320 (NH, OH), 1745 (COOCH₃, OCOCH₃) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.80$ (s, 1H, N₂-H), 7.57 (d, 1H), 7.38, 7.26 (2d, 1H, H-12', H-15'), 7.17–7.04 (m, 3H, H-13, H-14), 6.90 (s, 1H, H-9), 6.13 (s, 1H, H-12), 5.88 (d/d, 1H, H-14), 5.50 (s, 1H, H-17), 5.33 (d, 1H, H-15), 3.80, 3.77 (2s, 6H, COOCH₃), 3.76, (s, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.61–3.22 (m, 4H), 3.08–1.76 (m, 15H), 2.73 (s, 3H, N₂-CH₃), 2.13 (m, 3H, OCOCH₃), 1.66–1.14 (m, 7H), 0.83 (t, 3H, CH₂CH₃).

CD (Methanol, 0.30 mol/l): nm ($\Delta \epsilon$) = 323.3 (+0.91), 310.2 (–0.45), 301.1 (+1.05), 293.4 (–0.46), 265.4 (+20.76), 238.9 (+9.18), 223.6 (+46.49), 209.3 (–75.45), 198.7 (–35.11), 193.1 (–43.82).

MS (EI, 70 eV, 230°C, Direktleinlaß): m/e (%) = 780 (32, M⁺), 724 (19), 621 (15), 578 (24), 514 (19), 324 (24), 311 (38), 282 (22), 135 (73), 124 (100), 122 (34), 110 (62), 96 (45), 83 (28), 69 (49), 57 (41), 43 (59), 41 (26).

C₅₄H₆₆N₄O₈ (781.0) Ber. 780.4098, Gef. 780.4091.

7R, 10R- und 7S, 10S-3,7-Methano-10-(10-vindoliny)-1,2,4,5,6,7,8,9,10,11-decahydro-3H-azacyclododecinol[5,4-b]indol-10-carbonsäuremethylester (8III und 8I):

Eine Lösung von 85 mg (0.26 mmol) **4** und 0.036 ml (0.26 mmol) Triethylamin in 10 ml absol. Dichlormethan wird bei –40°C innerhalb von 30 min mit 5.2 ml (0.26 mmol) einer 0.05 M Lösung von tert.-Butylhypochlorit in Tetrachlormethan versetzt. Man gibt 60 mg (0.13 mmol) Vindolin und 0.070 ml (0.57 mmol) Bortrifluorid-Diethyletherat zu und rührt 75 min bei –40°C. Die Reaktionslösung wird mit Chloroform versetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Einengen im Vakuum und flash-Chromatographie ($\phi = 1$ cm, Ethylacetat/Ethanol 4:1) erhält man 38.7 mg **8I** und 50.6 mg **8III**. Die Gesamtausbeute (bezogen auf Vindolin) beträgt 87%; $R_f = 0.30$ (**8I**), 0.17

(**8III**) (Kieselgel, Ethylacetat/Ethanol 5:1).

Verbindung **8I**:

IR (KBr): $\nu = 3450$ (NH, OH), 1740 (COOCH₃, OCOCH₃) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.44$ (s, 1H, N_a-H), 7.42, (d, 1H), 7.30 (d, 1H, H-12', H-15'), 7.09 (t, 1H), 6.98 (t, 1H, H-13', H-14'), 6.97 (s, 1H, H-9), 5.95 (s, 1H, H-12), 5.90 (d/d, 1H, H-14), 5.43 (s, 1H, H-17), 5.26 (d, 1H, H-12), 3.77, 3.73, 3.72 (3s, 9H, COOCH₃, OCH₃), 3.68 (s, 1H, H-2), 3.58-3.23 (m, 4H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.03-1.79 (m, 12H), 2.60 (s, 3H, N_a-CH₃), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 1.79-1.59 (m, 2H), 1.59-0.85 (m, 7H), 0.58 (t, 3H, CH₂CH₃).

Verbindung **8III**:

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.27$ (s, 1H, N_a-H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H, H-12', H-15'), 7.09 (t, 1H), 6.97 (t, 1H, H-13', H-14'), 6.96 (s, 1H, H-9), 5.97 (s, 1H, H-12), 5.81 (d/d, 1H, H-14), 5.35 (s, 1H, H-17), 5.15 (d, 1H, H-15), 3.77, 3.73 3.72 (3s, 10H, OCH₃, COOCH₃, H-2), 3.91-3.21 (m, 4H), 3.01-0.84 (m, 22H), 2.65 (s, 3H, N_a-CH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 0.18 (t, 3H, CH₂CH₃).

Danksagung - Für die Unterstützung der vorliegenden Untersuchungen danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie. 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 V.Mittellung: G.Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel und H.Fritz, voranstehend.
- ² Vorläufige Mitteilung: G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Helv.Chim.Acta* 1986, 69, 438.
- ³ G. Schill, H.Löwer, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* 1987, 43, 3729.
- ⁴ G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* 1987, 43, 3747.
- ⁵ G. Schill, C.U. Priester, U.F. Windhövel, H. Fritz, *Tetrahedron* 1987, 43, 3765.
- ⁶ N. Kunesch, P.L. Vaucamps, A. Cave, J. Poisson, E. Wenkert, *Tetrahedron Letters* 1979, 5073.
- ⁷ P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois, F. Gueritte, *J.Chem.Soc. Chem.Comm.* 1975, 670.
- ⁸ N. Langlois, F. Gueritte, Y. Langlois, P. Potier, *J.Am.Chem.Soc.* 1976, 98, 7017.
- ⁹ J.P. Kutney, T. Hibino, E. Jahngen, T. Okutani, A.H. Ratcliffe, A.M. Treasurywala, S. Wunderly, *Helv.Chim.Acta* 1976, 59, 2858.
- ¹⁰ J.P. Kutney, D.E. Gregonis, R. Imhof, I. Itoh, E. Jahngen, A.I. Scott, W.K. Chan, *J.Am.Chem.Soc.* 1975, 97, 5013.
- ¹¹ J.P. Kutney, J. Beck, F. Bylsma, J. Cook, W.J. Cretney, K. Fuji, R. Imhof, A.M. Treasurywala, *Helv.Chim.Acta* 1975, 58, 1690.