

163. Additionsreaktionen an der alicyclischen Doppelbindung von Eburnamenin und Apovincamin

von Paul Pfäffli und Hartmut Hauth

Sandoz AG, Pharma-Departement, Chemische Forschung, CH-4002 Basel, Schweiz

(20.III.78)

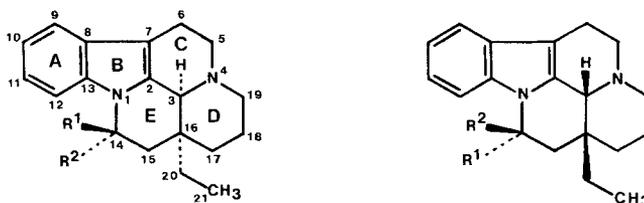
Addition reactions on the alicyclic double bond of eburnamenine and apovincamine

Summary

The addition of alcohols, amines or thiols on the 14,15-double bond of (-)-eburnamenine (**3a**) or (+)-apovincamine (**9a**) yielded the corresponding analogues of vincanol (**5b-h**), epivincanol (**7b-d**), vincamine (**10b-e**) and epivincamine (**11b-g**) with varying stereoselectivity. The reaction was achieved by addition of hydrogenbromide at -78° followed by nucleophilic attack, or in the (-)-eburnamenine series also by direct addition of alcohols and thiols under acidic conditions. Without exception the analogues of epivincamine (**11a-g**) exhibited two carbonyl absorption bands in their IR. spectra. (-)-Eburnamenine (**3a**) was obtained from (+)-apovincamine (**9a**) in a simple one pot reaction.

Einleitung. - Die Alkaloide Eburnamin (**6**) aus *Hunteria eburnea* PICHON [1] und Vincamin (**10a**) aus *Vinca minor* L. [2] sind die Prototypen der nach ihnen benannten Indolalkaloid-Klasse Eburnamin-Vincamin [3]. Die Alkaloide dieser Klasse sind Derivate von Ringgerüsten gleicher Konstitution, nämlich des 13a-Äthyl-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphtyridins, gelegentlich auch im ersteren Fall «Eburnan» (**2**) [1], im letzteren «Vincan» (**1**) [4] genannt. Die beiden Gerüste, welche in diversen Naturstoffen vorkommen, sind jedoch nicht identisch, sondern enantiomer. Saure Dehydratisierung von Eburnamin (**6**) oder dessen C(14)-Epimeren, Isoeburnamin (**8**) [1], liefert das in Stellung 14,15 ungesättigte Produkt (+)-Eburnamenin (**4**) [1], während im Falle von Vincamin (**10a**) oder Epivincamin (**11a**) [5] der α,β -ungesättigte Ester Apovincamin (**9a**) [6] gebildet wird.

Da vor allem die Derivate des Vincans von pharmakologischem Interesse sind [7], wurden in jüngerer Zeit auch die bisher in der Natur nicht gefundenen Antipoden des Eburnamins, Vincanol (**5a**) [8], bzw. des Isoeburnamins, Epivincanol (**7a**) [8], sowie des (+)-Eburnamenins, (-)-Eburnamenin (**3a**) [9], hergestellt. Mit der Bereitung von (-)-Eburnamenin (**3a**) und Apovincamin (**9a**) sind Ausgangsmaterialien zugänglich geworden, welche eine vielseitige Derivierung des Vincan-Gerüsts an C(14) und C(15) erlauben.



$R^1 = R^2 = H$	1 (Vincan)	2 (Eburnan)
$R^1 = H, R^2 = OH$	5a (Vincanol)	6 (Eburnamin)
$R^1 = OH, R^2 = H$	7a (Epivincanol)	8 (Isoeburnamin)
$R^1 = OH, R^2 = COOCH_3$	10a (Vincamin)	
$R^1 = COOCH_3, R^2 = OH$	11a (Epivincamin)	

Die entsprechenden 14,15-ungesättigten Verbindungen werden wie folgt genannt:

$R^1 = H, R^2 = \text{nil}$	3a ((-)-Eburnamenin)	4 ((+)-Eburnamenin)
$R^1 = COOH_3, R^2 = \text{nil}$	9a (Apovincamin)	

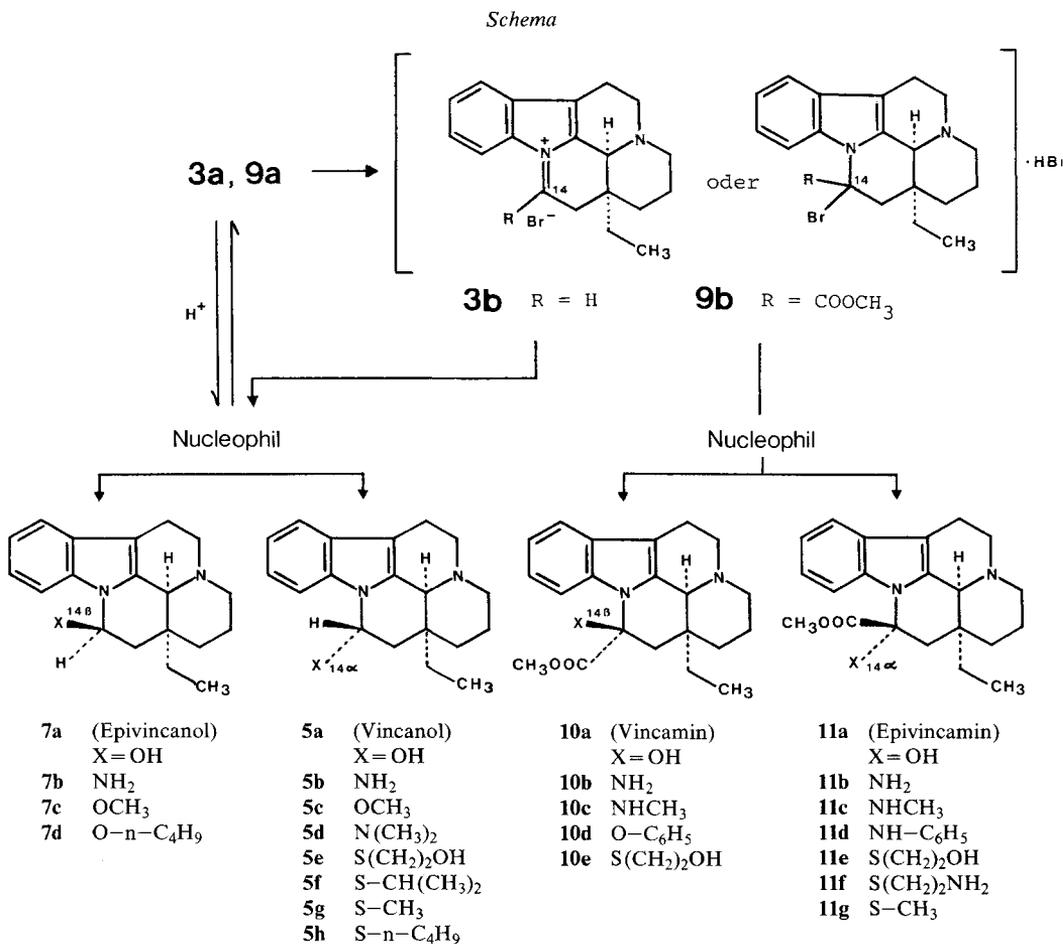
14,15-Additionsreaktionen. - Im folgenden berichten wir über Additionsreaktionen an die alicyclische Doppelbindung¹⁾ von (-)-Eburnamenin (**3a**) und Apovincamin (**9a**), welche im letztgenannten Falle ohne Beteiligung der konjugierten Carbonylgruppe ablaufen. Zur 1,4-Addition an **9a** wird in der Literatur [11] einzig die 1,4-Addition von Natriummethanolat erwähnt.

Bartlett & Taylor [1] beobachteten, dass sich in 0,5 N Schwefelsäure ein Gleichgewicht zwischen (+)-Eburnamenin (**4**), Eburnamin (**6**) und Isoeburnamin (**8**) einstellt, welches bei Raumtemperatur auf der Seite der Alkohole **6** und **8** liegt, beim Erwärmen jedoch nach der Seite des Olefins (+)-Eburnamenin (**4**) hin verschoben wird.

Im Falle von Vincamin (**10a**) und Epivincamin (**11a**) war man eher geneigt, die Dehydratisierung zu Apovincamin (**9a**) in wässriger Säure als «irreversiblen» Prozess zu bezeichnen [3a]. Bei näherer Untersuchung stellt sich jedoch heraus, dass auch hier ein analoges Gleichgewicht vorliegt [12], welches jedoch z. B. in 12 N Salzsäure bei Raumtemperatur stark nach der Seite der an C(14), C(15) ungesättigten Verbindung, des Apovincamins (**9a**), verschoben ist. Für eine präparative Hydratisierung von Apovincamin (**9a**) waren solche Reaktionsbedingungen deshalb nicht ohne weiteres anwendbar, jedoch addierte sich eine wasserfreie Säure wie etwa flüssiger Bromwasserstoff rasch und vollständig an die alicyclische Doppelbindung von Apovincamin (**9a**) unter Bildung eines gemäss **9b** zu formulierenden, unterhalb ca. -20° stabilen Zwischenproduktes, welches sich leicht mit einer Vielzahl von nucleophilen Reagentien (*Schema*) umsetzen lässt, wie wir es im Falle des Hydroxyl-Ions als Nucleophil bereits beschrieben [12] haben.

Dieses reaktive Zwischenprodukt (**9b**) eröffnet den Zugang zu bisher unbekanntem Vincamin- und Epivincamin-Analoga. *Tabelle 1* vermittelt eine Übersicht über

1) Da die Hydrierung von (-)-Eburnamenin (**3a**) zu Vincan (**1**) [4] bis anhin noch nicht beschrieben worden ist, haben wir **1** im Hinblick auf dessen genaue Charakterisierung hergestellt. Über die Hydrierung der C(14), C(15)-Doppelbindung von Apovincamin vgl. [10].



die Vincamin- und Epivincamin-Analoga, die aus Apovincamin (**9a**) über dessen reaktives Bromwasserstoff-Additionsprodukt **9b** hergestellt worden sind.

(-)-Eburnamenin (**3a**), das sich übrigens in einem Schritt in 68% Ausbeute aus Apovincamin (**9a**) durch Thermolyse bei 180° gewinnen liess, lieferte mit flüssigem Bromwasserstoff ein gleichartiges aktives Zwischenprodukt **3b**, welches erlaubt, entsprechende Vincanol- und Epivincanol-Analoga herzustellen (*Schema*). Allerdings lassen sich im Falle von (-)-Eburnamenin (**3a**), entsprechend den oben erwähnten Erfahrungen von *Bartlett & Taylor*, gewisse nucleophile Reagentien direkt unter Säurekatalyse reversibel addieren, sofern sie ihre Nucleophilie unter sauren Bedingungen nicht einbüßen.

Tabelle 2 enthält eine Zusammenstellung der Vincanol- und Epivincanol-Analoga, hergestellt aus (-)-Eburnamenin (**3a**) über dessen reaktives Bromwasserstoff-Additionsprodukt **3b** im Falle der basischen Nucleophile Ammoniak, Dimethyl-

Tabelle I

Verwendetes Nucleophil	Produkt-	Ausbeute (isoliert)	Smp. der Base (Kristall- lösungsmittel)	$[\alpha]_D$ in CHCl_3 (c in %)	NMR. in CDCl_3 , δ ppm von COOCH_3	IR. in CH_2Cl_2 , Banden zwischen 1700 und 1800 cm^{-1}	Relative Laufstrecke der beiden C(14)-Epimeren auf DC. (Kieselgel) in Systemen mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$
	Konfig. $X =$ 14 β 14 α						
KOH [12]	10a	75% 16%	ca. 229° (Zers.) 183–185°	– 5,5° (0,89) – 36,4° (1,036) [5]	3,81 3,69	1733 1732 und 1753	größer kleiner
fl. NH_3	10b	23% 51%	173–175° 124–125°	– 14,8° (0,982) – 57,3° (1,090)	3,72 3,64	1740 1736 und 1754	größer kleiner
fl. CH_3NH_2	10c	3% 48%	160–164° Base amorph	– 12,4° (0,081) – 18,1° (1,00)	3,70 3,66	1733 1730 und 1752	größer kleiner
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	10d	60%	Base amorph	+ 36,5° (1,075)	3,69	1732 und 1760	–
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OK}$	10d	79%	52–53° (<i>i</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$)	+ 153 ^{aa} (0,975)	3,80	1753	–
fl. CH_3SH	10g	95%	150–151°	+ 171° (1,17)	3,75	1728 und 1749	–
$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	10e	18%	72–74° (2 H_2O)	– 159 ^{aa} (0,970)	3,78	1741	größer
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	10e	64%	189–191°	+ 204° (1,16)	3,74	1728 und 1748	kleiner
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	10f	74%	Base amorph	+ 178° (0,485)	3,72	1729 und 1749	–

a) Um den Kristalllösungsmittel-Gehalt korrigierter Drehwert.

Tabelle 2

Verwendetes Nucleophil	Produkt-Konfig. X = $\begin{matrix} 14\beta \\ 14\alpha \end{matrix}$	Ausbeute (isoliert)	Smp. der Base	$[\alpha]_D$ in CHCl_3 (c in %)	NMR. in CDCl_3 δ ppm von H-C(14)	Kopplungen von H-C(14) in Hz	Relative Laufstrecke der beiden C(14)-Epimeren auf DC. (Kieselgel) in Systemen mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$
$\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$	7a [8]	15% 56%	189-192° 177-182°	-110° +93,4°	6,03 5,45	4,3+1,9 9,4+5,2	grösser kleiner
fl. NH_3	7b	16% 15%	121-123° amorph	-118° +78,0°	5,35 5,02	$2 \times 3,6$ 10,3+5,4	grösser kleiner
fl. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	7c	34%	132-134°	+104°	4,92	10,0+5,6	-
$\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+$	7d	41% 47%	161-163° 105-106°	-40,7° +110°	5,28 5,52	4,2+1,5 9,5+5,7	(kleiner) ^{a)} (grösser) ^{a)}
<i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{ONa}/\text{Butanol}$	7e	53%	82-84°	-82,3°	5,47	4,2+1,8	-
fl. CH_3SH	7f	79%	198-199°	+33,1°	5,18	10,6+6,0	-
$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{SH}/\text{H}^+$	7g	40%	174-175°	+33,1°	5,23	10,8+5,8	-
<i>i</i> - $\text{C}_3\text{H}_7\text{SH}/\text{H}^+$	7h	58%	94-95°	+31,1°	5,14	10,4+6,3	-
<i>n</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{SH}/\text{H}^+$	7i	70%	Base ölig	+307°	5,16	10,7+5,8	-

a) Laufmittelsystem Cyclohexan/Aceton 80:20.

amin und Natriumbutanolat sowie im Falle des Methylthiols bzw. säurekatalytisch im Falle der wenig basischen Nucleophile wie Wasser, Methanol und verschiedener Thiole.

14-Desoxy-14-amino-vincanol (**5b**) und Epivincanol (**7b**) zerfallen hydrolytisch besonders leicht in Vincanol (**5a**) und Epivincanol (**7a**). Auch das Dimethylamino-Analogon **5d** und die Alkyläther **5c**, **7c** und **7d** sind unter schwach sauren Bedingungen leicht hydrolysierbar. Die 14-Desoxy-14-alkylthio-Analoga **5e**, **5f**, **5g** und **5h** hydrolisieren sich jedoch erst unter der Wirkung von Quecksilber(II)-acetat, welches dann auch die Hydrolyse der 14-Desoxy-14-alkylthio-Analoga von Vincamin und Epivincamin **10e**, **11e**, **11f** und **11g** zu Vincamin (**10a**) und Epivincamin (**11a**) katalysiert.

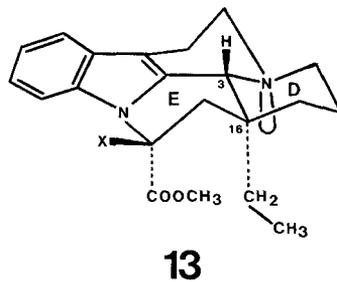
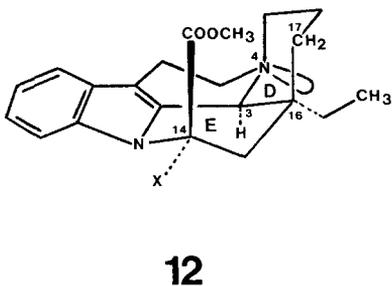
Konfiguration an C(14). - Zur Bestimmung der relativen Konfiguration an C(14) stützten wir uns bei den Vincanol-/Epivincanol-Derivaten auf das Kopplungsbild von H-C(14) im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Falls die Konformation der Vincanol-Analoga die des Vincan-Gerüsts (vgl. **12**) ist, welche aus Studien über Vincamin bekannt ist [13-15], sollte H-C(14) in Vincanol-Analoga eine quasi-axiale Lage einnehmen und eine entsprechend grosse diaxiale Kopplungskonstante von 9 bis 11 Hz aufweisen und sich dadurch von den Epivincanol-Analoga unterscheiden, bei denen die Kopplungskonstanten, entsprechend der quasi-äquatorialen Lage von H-C(14), unterhalb 5 Hz zu liegen scheinen. Einige Hinweise auf die relative Konfiguration liefern auch die in *Tabelle 2* festgehaltenen chemischen Verschiebungen von H-C(14), die optischen Drehwerte und die relativen Laufstrecken der C(14)-Epimeren auf Dünnschichtchromatogrammen.

Im Falle der Vincamin-/Epivincamin-Analoga ist die Konfigurationszuordnung durch das Fehlen von H-C(14) erschwert. Wir stellten hier in den 4 Fällen, wo beide Epimeren isoliert wurden, auf die relative chemische Verschiebung der Methylester-Gruppierung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ab. Zugleich zeigte sich bei dieser Gelegenheit ein Phänomen, das wir wegen seines regelmässigen Auftretens in diesen 4 Fällen zur konfigurativen Zuordnung der restlichen Vincamin-/Epivincamin-Analoga herbeizogen: die IR.-Spektren der Epivincamin-Analoga in Methylchlorid wiesen ohne Ausnahme zwei Absorptionen in der Umgebung von 1730 und 1750 cm^{-1} auf, obwohl die Verbindungen nur eine Carbonyl-Funktion tragen. Die Vincamin-Analoga hingegen zeigten durchwegs eine einfache Carbonyl-Absorption.

Da sich die IR.-Spektren der insgesamt 7 hergestellten Epivincamin-Analoga im restlichen Bereich deutlich unterscheiden (womit die Wahrscheinlichkeit eines gleichzeitigen Vorkommens von *Fermi*-Resonanzen gering ist) und da die Substanzen bezüglich aller anderen Kriterien (Smp., DC., NMR.) einheitlich sind, nehmen wir an, dass die Epivincamin-Analoga als zwei Konformeren existieren, welche ausreichend langsam konvertieren, um vom IR.-Spektrum unterschieden zu werden. Dass nicht eine Inversion an N(4), gekoppelt mit einer Umkehr der Sesselkonformation von Ring D und der Halbsesselkonformation von Ring E und ausgelöst durch die sonst ungünstige quasi-axiale Lage der Methoxycarbonyl-Gruppe zur Erklärung herbeigezogen werden kann, zeigt das Ausbleiben von *Bohlmann*-Banden [16] in den Spektren aller Epivincamin-Analoga. Aufgrund der Betrachtung des Modelles (vgl. **12**) ist es naheliegend, für dieses Phänomen eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung

zwischen der Methoxycarbonyl-Gruppe und der Methylen-Gruppe $H_2C(17)$ verantwortlich zu machen.

Wir vermuten auch, dass 3-Epi-(bzw. D/E-*trans*)vincamin-/14-epivincamin-Analoga ein umgekehrtes Verhalten aufweisen werden, indem sich dort nur bei den Vincamin-Analoga eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen der Methoxycarbonyl-Gruppe an C(14) und der Äthylgruppe an C(16) (vgl. **13**) bemerkbar machen sollte.



Somit ergab sich für die Verbindungen **11d**, **11f** und **11g** eine Zuordnung zur Epi-Reihe, für **10d** hingegen zur Vincamin-Reihe, im Einklang mit schwächeren Hinweisen, welche man für diese Derivate aus der chemischen Verschiebung von $CH_3OOC-C(14)$ oder $H-C(12)$ und teilweise aus den optischen Drehwerten erhält.

Stereoselektivität. – Die so getroffene Zuordnung von relativen Konfigurationen zeigt, dass die beschriebenen Verfahren der Addition von Nucleophilen an (–)-Eburnamenin und Apovincamin nicht mit konstanter Stereoselektivität abliefen. Im Gegenteil wurde ein buntes Spektrum von Stereoselektivität und -spezifität, einmal für die eine, das andere Mal für die andere Konfiguration gefunden, offensichtlich bedingt durch die Natur der Nucleophile, in gewissem Ausmass aber auch durch die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, die sich wegen wechselnder Löslichkeiten bzw. Schmelzpunkte der bei tiefer Temperatur zur Reaktion gebrachten nucleophilen Reagentien aufdrängten. Eine gewisse Gesetzmässigkeit über die Produkt-Konfiguration lässt sich dennoch rein phänomenologisch aus folgenden Experimenten ableiten:

1) Unter den reversiblen Bedingungen der *säurekatalysierten Addition* an (–)-Eburnamenin entstanden

a) mit Wasser und Alkoholen stereoselektiv die Verbindungen **7a²**/**5a²** bzw. **7c**/**5c**; b) mit *Thiolen* stereospezifisch die Verbindungen **5e**, **5f**, **5h**; in beiden Fällen handelt es sich um die thermodynamisch stabileren Verbindungen mit 14*a*-Konfiguration (Vincanol-Analoga).

2) Bei der nicht reversiblen Hydratisierung über das reaktive Bromwasserstoff-Additionsprodukt **3b** von (–)-Eburnamenin, analog der Bereitung von **10a** und **11a** [12], wurde vorwiegend das thermodynamisch instabilere Epivincanol (**7a**) gebildet.

2) Unter den irreversiblen Bedingungen der *Hydrobromierung* entstanden beim nucleophilen Austausch:

a) durch *anionische Nucleophile* wie OH^- oder RO^- bevorzugt bzw. stereospezifisch die Verbindungen **10a/11a**, **7a/5a** bzw. **7d** und **10d** mit 14β -Konfiguration (Vincamin- bzw. Epivincanol-Analoga); b) durch NH_3 , *Alkyl-NH₂*, *Dialkyl-NH* und *Aryl-NH₂*, mit zunehmender Raumerfüllung umso stereoselektiver die Verbindungen **7b/5b**, **10b/11b**, **10c/11c**, **5d** und **11d** mit 14α -Konfiguration (Epivincamin- bzw. Vincanol-Analoga); c) durch *Thiole* stereospezifisch bzw. stereoselektiv die Verbindungen **5g**, **11g**, **11f** bzw. **10e/11e** mit 14α -Konfiguration (Epivincamin- bzw. Vincanol-Analoga).

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Herrn *Werner Huber* und Frau *Cosette Gauchat-Vuilleumier*)

Allgemeines. Die *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Mikroheiztisch bestimmt. Die *NMR*-Spektren wurden mit Tetramethylsilan als interner Bezugssubstanz ($\delta(\text{TMS})=0$) aufgenommen. Angabe der chemischen Verschiebung in δ -Werten (ppm), *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplett, *qa*=Quadruplett, *m*=Multipllett, *br.*=breit, *J*=Kopplungskonstante in Hz, *H*=Anzahl durch Integration bestimmter Wasserstoffatome. *Dünnschichtchromatographie* wurde auf Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ (*Machery-Nagel & Co.*, Düren) ausgeführt in den Systemen Chloroform/Methanol 95:5 (Umsetzungen zu **3a**, **5b+7b**, **5d**, **7d**); Chloroform/Methanol/25proz. wässrig. Ammoniak 95:4,5:0,5 (Umsetzungen zu **5a+7a**, **5e**, **10b+11b**, **10e+11e**, **11f**) bzw. 98:1,8:0,2 (Umsetzungen zu **5f**, **5h**, **7e**, **10a+11a**); Hexan/Aceton 90:10 (Umsetzung zu **5g**) bzw. 80:20 (Umsetzung zu **11g**) bzw. 50:50 (Umsetzung zu **10d**); Cyclohexan/Aceton 80:20 (Umsetzung zu **5c+7c**); Äthylacetat (Umsetzungen zu **10c+11c**, **11d**). Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte mit UV.-Licht und/oder Jod-Dämpfen und/oder Besprühen mit 20proz. wässrig. Perchlorsäure und anschliessender Verkohlung 15 Min. bei 150°. *Säulenchromatographien* erfolgten an Kieselgel 60, Korngrösse 0,063–0,200 mm (*E. Merck*, Darmstadt). Wo nicht ersetzt durch hochauflösende Massenspektren, waren die *elementaranalytischen Werte* aller rein isolierten Verbindungen mit der Berechnung im Einklang.

(–)-*Eburnamenin* (**3a**). 33,64 g Apovincamin (**9a**) (100 mmol) [6], 50 ml abs. Hexamethylphosphorsäuretriamid und 14,4 ml abs. Diäthanolamin (150 mmol) wurden vermischt, 10 Std. bei 180° geführt, das Gemisch zwischen Toluol und Wasser verteilt und die organischen Phasen eingedampft. Der ölige Rückstand wurde im HV. unter Stickstoff bei einer Badtemperatur von 260° und einer Kühlerflüssigkeitstemperatur von 90° destilliert, wobei bei ca. 195°/0,03 Torr 19,0 g (68,2%) gelbliches Harz (**3a**) erhalten wurden. Vgl. [9]. – UV. (Methanol): 224 nm/ $\log\epsilon=4,37$; 258 nm/4,48; 302 nm/3,90; 312 nm/3,94. – IR. (CH_2Cl_2): 1639; (Film): 737. – ¹H-NMR. (CDCl_3 , 100 MHz): 0,99 (*t*, *J*=7,3, 3 H, CH_3); 1,1–3,5 (*m*, 12 H); 4,24 (*s*, 1 H, H–C(3)); 5,05 (*d*, *J*=8,0, 1 H, H–C(15)); 6,88 (*d*, *J*=8,0, 1 H, H–C(14)); 6,96–7,60 (*m*, 4 H, Ar–H). – Hochauflösendes MS.: *m/e*=278,1793 (Ber.: 278,1783). [α]_D²⁵ (1,54%, CHCl_3) = –206°. – $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (278,399).

Vincan (= (13aS, 13bS)-13a-Äthyl-2,3;5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin) (**1**). Vgl. [1] [17]. 200 mg Platinoxid wurden in 5 ml Essigsäure vorhydriert, dazu eine Lösung von 2,784 g (10 mmol) (–)-*Eburnamenin* (**3a**) in 5 ml Essigsäure gegeben und das Gemisch 2 Tage bei 22° und Normaldruck hydriert. Nach Filtration durch *Celite*, Abdampfen des Lösungsmittels, Verteilen des Rückstandes zwischen Methylchlorid und 40 ml 2*N* Ammoniak, Eindampfen der organischen Phasen, Kristallkeimbildung in einer durch präp. DC. gereinigten Probe und Kristallisation der Hauptmenge aus Isopropylalkohol bei 0° wurden 2,07 g (73,8%) kristallines **1** erhalten. – UV. (Methanol): 227 nm/ $\log\epsilon=4,59$; 283 nm/3,89. – IR. (KBr): 733 cm^{-1} . – NMR. (CDCl_3 , 100 MHz): 0,93 (*t*, *J*=7,3, 3 H, CH_3); 1,04–3,40 (*m*, 14 H); 3,56–3,92 (*m*, 2 H, $\text{H}_R\text{C}(14)$), darunter bei 3,86 (*s*, H–C(3)); 3,98–4,27 (*m*, 1 H, $\text{H}_S\text{C}(14)$); 6,97–7,34 (*m*, 3 H, Ar–H); 7,34–7,62 (*m*, 1 H, Ar–H). – *Smp.* 80–82°. [α]_D²⁰ (0,970%, CHCl_3) = –6,70°; 578 nm/–6,70°; 546 nm/–5,38°; 436 nm/+18,3°. – $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (280,415).

Vincanol (5a) und Epivincanol (7a). 11,14 g (40 mmol) (-)-Eburnamenin (**3a**) wurden in 40 ml 2N H₂SO₄ gelöst und 4 Std. bei 22° stehengelassen. Die Lösung wurde anschliessend zwischen 80 ml Methylenchlorid und 80 ml 2N Ammoniak verteilt, die Kristalle von **7a** abfiltriert, die organischen Phasen auf ca. 40 ml konzentriert, zur Kristallisation 1 Std. bei 0° gerührt, die Kristalle von **7a** kalt abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft (10 g). Insgesamt erhielt man nach Trocknung der aus Methylenchlorid erhaltenen Kristalle im HV. bei 22° 2,22 g Kristalle von Epivincanol. CH₂Cl₂ (**7a**) (14,6%), Smp. 172–176°, C₂₀H₂₆Cl₂N₂O (381,347). Umkristallisation durch Lösen in 44 ml warmem Methanol, Konzentrieren auf ca. 11 ml und Rühren bei 0° ergaben lösungsmittelfreie Kristalle von Epivincanol (**7a**) vom Smp. von 189–192° (Zers.).

Vgl. [8]. $[\alpha]_D^{25}$ (0,860%, CHCl₃) = -110°; 578 nm/-116°; 546 nm/-133°; 436 nm/-228°; 364 nm/-336°. - UV. (Methanol): 228 nm/log ϵ = 4,53; 282 nm/3,93. - IR. (CH₂Cl₂): 3495 cm⁻¹; (KBr): 739 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 90 MHz): 0,95 (t, J = 7,6, 3 H, CH₃); 1,20–3,56 (m, 15 H, darunter bei ca. 2,2, br., Aust. (1 H), OH); 3,84 (s, 1 H, H-C(3)); 6,03 (q, J = 4,3 + 1,9, 1 H, H-C(14)); 6,98–7,29 (m, 2 H) und 7,29–7,58 (m, 2 H, Ar-H). - C₁₉H₂₄N₂O (296,414).

Die eingedampfte Mutterlauge (10 g) der Kristallisation von **7a** aus Methylenchlorid lieferte nach 48 stdg. Rühren bei -10° in 20 ml Isopropylalkohol 6,61 g (55,7%) kristallines Vincanol (**5a**). Vgl. [8]. Smp. 177–182° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$ (0,93%, CHCl₃) = +93,4°; 578 nm/+98,8°; 546 nm/+116°; 436 nm/+239°; 364 nm/+502°. - UV. (Methanol): 195 nm/log ϵ = 4,39; 227 nm/4,54; 281 nm/3,94. - IR. (CH₂Cl₂): 3565 cm⁻¹; (KBr): 739 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,82 (t, J = 7,3, 3 H, CH₃); 1,06–3,96 (m, 16 H, darunter bei ca. 3,34, br., Aust. (1 H), OH, und bei 3,52, s, H-C(3)); 5,45 (q, J = 9,4 + 5,2, 1 H, H-C(14)); 6,97–7,25 (m, 2 H, Ar-H); 7,30–7,51 (m, 1 H, Ar-H); 7,55–7,79 (m, 1 H, H-C(12)). - C₁₉H₂₄N₂O (296,414).

O-Methyl-vincanol (5c) und O-Methyl-epivincanol (7c). 2,72 ml 98proz. Schwefelsäure (50 mmol) und 13,92 g (50 mmol) (-)-Eburnamenin (**3a**) wurden in 50 ml abs. Methanol gelöst und 2 Std. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde anschliessend zu einem gerührten Gemisch von 100 ml Methylenchlorid und 100 ml 2N Ammoniak getropft, die organische Phase abgetrennt und eingedampft. Beim Lösen des Rückstandes in 50 ml Isopropylalkohol, Zufügen von 5,80 g Fumarsäure (50 mmol), Rühren bei 22° bis zur Kristallisation, dann noch 1 Std. bei 0° und Abfiltrieren der Kristalle in der Kälte wurden 9,98 g (46,8%) Hydrogenfumarat von **5c** erhalten. Das klare Filtrat bildete nach Konzentrieren und 2tägigem Stehen Kristalle, welche nach 16 Std. Rühren bei 0° und Filtration in der Kälte 8,66 g (40,6%) Hydrogenfumarat von **7c** ergaben. In beiden Fällen kristallisierten auch die durch Verteilung zwischen Methylenchlorid und 2N Ammoniak freigesetzten Basen aus Isopropylalkohol.

5c (Base): C₂₀H₂₆N₂O (310,441). Smp. 105–106°. $[\alpha]_D^{20}$ (1,05%, CHCl₃) = +110°; 578 nm/+114°; 546 nm/+133°; 436 nm/+262°; 364 nm/+515°. - UV. (Methanol): 196 nm/log ϵ = 4,36; 227 nm/4,50; 278 nm/3,91. - IR. (KBr): 741 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,96 (t, J = 7,5, 3 H, C-CH₃); 1,15–ca. 3,4 (m, 17 H), darunter bei 3,34 (s, O-CH₃); 3,92 (s, 1 H, H-C(3)); 5,52 (q, J = 9,5 + 5,7, 1 H, H-C(14)); 7,04–7,28 (m, 2 H, Ar-H); 7,35–7,58 (m, 2 H, Ar-H).

5c. Fumarsäure: C₂₄H₃₀N₂O₅ (426,513). Smp. 156–161°. $[\alpha]_D^{20}$ (0,487%, CHCl₃) = +69,4°.

7c (Base): C₂₀H₂₆N₂O (310,441). Smp. 161–163°. $[\alpha]_D^{20}$ (1,10%, CHCl₃) = -40,7°; 578 nm/-39,7°; 546 nm/-43,5°; 436 nm/-53,0°; 364 nm/-10,7°. - UV. (Methanol): 196 nm/log ϵ = 4,34; 227 nm/4,49; 278 nm/3,91. - IR. (KBr): 741 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,92 (t, J = 7,5, 3 H, C-CH₃); 1,11–3,38 (m, 14 H); 3,44 (s, 3 H, O-CH₃); 3,76 (s, 1 H, H-C(3)); 5,28 (q, J = 4,2 + 1,5, 1 H, H-C(14)); 6,95–7,30 (m, 3 H, Ar-H); 7,31–7,55 (m, 1 H, Ar-H).

14-Desoxy-14-(2-hydroxyäthylthio)-vincanol (5e). 1,56 ml (24 mmol) Methansulfonsäure, 1,68 ml (24 mmol) 2-Mercaptoäthanol und 5,57 g (20 mmol) (-)-Eburnamenin (**3a**) wurden in 20 ml abs. Chloroform gelöst, 16 Std. unter N₂ bei 22° stehengelassen, anschliessend zwischen Methylenchlorid und 20 ml 5N Ammoniak verteilt und die organischen Phasen eingedampft. Aus dem Rückstand wurden nach 2stdg. Rühren bei 0° in 20 ml Isopropylalkohol und Filtrieren in der Kälte 2,86 g (40,1%) Kristalle von **5e** gewonnen.

C₂₁H₂₈N₂OS (356,532). Smp. 174–175°. $[\alpha]_D^{20}$ (1,01%, CHCl₃) = +331°; 578 nm/+349°; 546 nm/+407°; 436 nm/+819°; 364 nm/+1657°. - UV. (Methanol): 198 nm/log ϵ = 4,41; 231 nm/4,45; 284 nm/3,91. - IR. (CH₂Cl₂): 3605 cm⁻¹; (KBr): 738 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,96 (t, J = 7,2, 3 H, CH₃); 1,11–3,68 (m, 19 H), darunter bei ca. 3,27 (br., Aust. (1 H), OH) und bei 3,47 (t, J = 6,8, O-CH₂); 3,82 (s, 1 H, H-C(3)); 5,23 (q, J = 10,8 + 5,8, 1 H, H-C(14)); 6,99–7,32 (m, 2 H, Ar-H); 7,35–7,60 (m, 1 H, Ar-H); 7,93–8,22 (m, 1 H, H-C(12)).

14-Desoxy-14-isopropylthio-vincanol (5f). 1,56 ml (24 mmol) Methansulfonsäure, 2,25 ml (24 mmol) Propan-2-thiol, 5,57 g (20 mmol) (-)-Eburnamenin (**3a**) und 20 ml abs. Chloroform wurden zusammengegeben, unter Stickstoff 2 Std. lang zum Sieden erhitzt, anschliessend 20 Std. bei 22° stehengelassen und wie bei der Bereitung von **5e** beschrieben verteilt und kristallisiert. Es resultierten 4,13 g (58,2%) Kristalle von **5f**.

$C_{22}H_{30}N_2S$ (354,560). Smp. 94–95°. $[\alpha]_D^{20}$ (1,05%, $CHCl_3$) = +311°; 578 nm/+328°, 546 nm/+382°; 436 nm/+765°. - UV. (Methanol): 197 nm/ $\log \epsilon$ = 4,43; 231 nm/4,47; 284 nm/3,92. - IR. (CH_2Br_2): 748 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,63–3,39 (m, 24 H), darunter bei 0,89 (t, J = 7,8, H_3C (21)), bei 1,01 (d, J = 6,6, S–C– CH_3) und bei 1,31 (d, J = 6,6, S–C– CH_3); 3,83 (s, 1 H, H–C(3)); 5,14 (q, J = 10,4 + 6,3, 1 H, H–C(14)); 6,89–7,23 (m, 2 H, Ar–H); 7,30–7,52 (m, 1 H, Ar–H); 7,87–8,12 (m, 1 H, H–C(12)).

14-Desoxy-14-butylthio-vincanol (5h). 2,60 ml (24 mmol) Butanthiol und 5,57 g (20 mmol) (-)-Eburnamenin (**3a**) wurden analog der Bereitung von **5f** reagieren gelassen und verteilt. Umlösen mit *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat aus Isopropylalkohol bei 0° ergab 7,61 g (70,4%) Kristalle von **5h**. *p*-Toluolsulfonsäure, Smp. 166–167°, $C_{30}H_{40}N_2O_3S_2$ (540,789). Die Basenfreisetzung durch Verteilung zwischen Methylchlorid und 2*N* Ammoniak hinterliess nach Trocknung im HV. **5h** als zähes Öl.

5h (Base): $C_{23}H_{32}N_2S$ (368,587). $[\alpha]_D^{20}$ (1,04%, $CHCl_3$) = +307°; 578 nm/+324°; 546 nm/+377°; 436 nm/+750°. - UV. (Methanol): 198 nm/ $\log \epsilon$ = 4,42; 230 nm/4,47; 283 nm/3,92. - IR. (CH_2Br_2): 746 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,70–3,42 (m, 26 H), darunter bei 0,87 + 0,94 (2 t (überlagert), 2 CH_3); 3,86 (s, 1 H, H–C(3)); 5,16 (q, J = 10,7 + 5,8, 1 H, H–C(14)); 6,99–7,28 (m, 2 H, Ar–H); 7,33–7,55 (m, 1 H, Ar–H); 7,95–8,20 (m, 1 H, H–C(12)).

14-Desoxy-14-amino-vincanol (5b) und 14-Desoxy-14-amino-epivincanol (7b). - Bromwasserstoff-Addition an (-)-Eburnamenin zu **3b**. Zu 13,92 g (50 mmol) (-)-Eburnamenin (**3a**) wurde unter Trockeneis-Kühlung trockenes Bromwasserstoffgas geleitet und kondensiert, bis eine Lösung von ca. 50 ml vorlag, die, vollständig eingetaucht in ein Bad von –78°, anfänglich unter Rühren, bei 200 Torr eingedampft wurde. Der Rückstand (**3b**) sah nach 16 Std. Trocknen bei –78°/20 Torr amorph und spröde aus und liess sich bei –78° unter Stickstoff leicht pulverisieren.

Substitutionsreaktion. Zum pulverisierten und in 100 ml Hexan von –78° aufgeschlämmten Rückstand (**3b**) wurden unter Rühren und Trockeneiskühlung ca. 50 ml trockenes Ammoniak kondensiert, das Gemisch 1 Std. unter einem Trockeneis-Kühlfinger zum Sieden erhitzt, das Ammoniak in einem Bad von 0° abdampfen gelassen und das Hexan grösstenteils i.V. entfernt. Verteilung zwischen Methylchlorid und Wasser, Eindampfen der organischen Phasen und Trocknen im HV. ergaben 15 g Rückstand. Bei der Chromatographie mit Methylchlorid/Methanol 95:5 an 1 kg Kieselgel, welches vermisch mit 10 ml 25proz. wässrig. Ammoniak angesetzt wurde, wurde zuerst **7b**, dann **5b** eluiert. Das zuerst eluierte Material lieferte beim Kristallisieren aus Hexan 2,42 g (16,4%) Kristalle von **7b**.

$C_{19}H_{25}N_3$ (295,430). Smp. 121–123° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$ (0,194%, $CHCl_3$) = –118°; 578 nm/–124°; 546 nm/–140°. - UV. (Methanol): 228 nm/ $\log \epsilon$ = 4,52; 284 nm/3,92. - IR. (CH_2Cl_2): schwach: 3350, 3410 cm^{-1} ; (KBr): 741 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,91 (t, J = 7,4, 3 H, CH_3); 1,14–3,51 (m, 16 H), darunter bei 2,05 (d, H_2C (15)) und 2,08 (s, Aust. (2 H), NH_2); 3,77 (s, 1 H, H–C(3)); 5,35 (t, J = 3,6, 1 H, H–C(14)); 6,92–7,36 (m, 3 H) und 7,36–7,63 (m, 1 H, Ar–H).

7b: 2 mol Maleinsäure: $C_{27}H_{33}N_3O_8$ (527,574); Smp. (aus Isopropylalkohol) 153–155°.

Das an zweiter Stelle eluierte Material lieferte nach nochmaliger Chromatographie und Trocknen bei 40°/HV. 2,22 g (15,0%) amorphes, gemäss DC. einheitliches, pulveriges **5b**.

$C_{19}H_{25}N_3$ (295,430). Hochauflösendes MS.: m/e = 295,2043 (Ber.: 295,2049). $[\alpha]_D^{20}$ (0,417%, $CHCl_3$) = +78,0°; 578 nm/+83,1°; 546 nm/+97,6°. - UV. (Methanol): 228 nm/ $\log \epsilon$ = 4,50; 282 nm/3,89. - IR. (CH_2Cl_2): schwach: 3340, 3410 cm^{-1} ; (KBr): 741 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,90 (t, J = 7,2, 3 H, CH_3); 1,08–3,51 (m, 16 H), darunter bei 2,11 (s, Aust. (2 H), NH_2); 3,81 (s, 1 H, H–C(3)); 5,02 (q, J = 10,3 + 5,4, 1 H, H–C(14)); 6,98–7,25 (m, 2 H) und 7,36–7,64 (m, 2 H, Ar–H).

14-Desoxy-14-dimethylamino-vincanol (5d). 13,92 g (50 mmol) (-)-Eburnamenin (**3a**) wurden wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben mit Bromwasserstoff und Hexan behandelt, anschliessend mit ca. 33 ml hinzukondensiertem Dimethylamin (ca. 500 mmol) 1 Std. unter Rühren bei 0° reagieren gelassen, der entstandene Reaktionsbrei zwischen Methylchlorid und Wasser verteilt und die organischen Phasen eingedampft. Der Rückstand wurde an 500 g Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol 95:5 chromatographiert und die mit **5d** angereicherten Fraktionsrückstände aus Hexan kristallisiert, wobei 5,47 g (33,8%) kristallines **5d** anfielen, die nochmals aus Hexan umkristallisiert wurden.

$C_{21}H_{29}N_3$ (323,484). Hochoflösendes MS.: $m/e = 323,2369$ (Ber.: 323,2361). Smp. 132–134° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$ (0,428%, $CHCl_3$) = +104°; 578 nm/+109°; 546 nm/+126°; 436 nm/+246°; 364 nm/+488°. - UV. (Methanol): 228 nm/ $\log \epsilon = 4,54$; 282 nm/3,93. - IR. (KBr): 740 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,76–2,71 (m , 20 H), darunter bei 0,94 (t , $J = 7,2$, C–CH₃) und bei 2,35 (s , N(CH₃)₂); 2,80–3,43 (m , 3 H); 3,86 (s , 1 H, H–C(3)); 4,92 (q , $J = 10,0 + 5,6$, 1 H, H–C(14)); 6,99–7,20 (m , 2 H, Ar–H); 7,35–7,56 (m , 1 H, Ar–H); 7,80–8,02 (m , 1 H, H–C(12)).

O-Butyl-epivincanol (**7d**). 13,92 g (50 mmol) (–)-Eburnamenin (**3a**) wurden wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben mit Bromwasserstoff und Hexan behandelt, die erhaltene Suspension anschliessend jedoch unter Trockeneiskühlung mit einer mittels 8,05 g (350 mmol) Natrium bereiteten Lösung von Natriumbutanolat in 175 ml abs. Butanol versetzt und der Brei unter Rühren innert 2 Std. auf 0° aufwärmen gelassen. Das Gemisch wurde zwischen Methylenchlorid und 250 ml 1N Ammoniak verteilt, die organischen Phasen eingedampft und der Rückstand im HV. getrocknet. Nach Chromatographie an 1 kg Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 98:2 und Kristallisation der **7d** enthaltenden Fraktionenrückstände zusammen mit 1 Mol-Äquiv. Fumarsäure unter 16stdg. Rühren bei 0° in Isopropylalkohol resultierten 12,4 g (52,9%) Kristalle von **7d**-Hydrogenfumarat, Smp. 151–154°, $C_{27}H_{36}N_2O_5$ (468,594). Beim Verteilen des Hydrogenfumarates zwischen Methylenchlorid und 2N Ammoniak konnte auch die Base von **7d** aus Isopropylalkohol kristallisiert werden.

7d (Base): $C_{23}H_{32}N_2O$ (352,522). Smp. 82–84°. $[\alpha]_D^{25}$ (0,146%, $CHCl_3$) = –82,3°; 578 nm/–84,9°; 546 nm/–95,1°; 436 nm/–146°; 364 nm/–189°. - UV. (Methanol): 228 nm/ $\log \epsilon = 4,53$; 282 nm/3,94. - IR. (KBr): 738 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,89+0,90 ($2t$, $J = ca. 6 + 7$, 6 H, 2 CH₃); 1,11–3,40 (m , 18 H); 3,62 (t , $J = 6,0$, 2 H, O–CH₂); 3,81 (s , 1 H, H–C(3)); 5,47 (q , $J = 4,2 + 1,8$, 1 H, H–C(14)); 6,95–7,29 (m , 3 H, Ar–H); 7,32–7,54 (m , 1 H, Ar–H).

14-Desoxy-14-methylthio-vincanol (**5g**). 13,92 g (50 mmol) (–)-Eburnamenin (**3a**) wurden wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben mit Bromwasserstoff behandelt, jedoch anschliessend unter Trockeneiskühlung gasförmiges Methanthiol zum pulverisierten Rückstand geleitet und kondensiert, bis ca. 100 ml vorlagen. Das Methanthiol wurde anschliessend bei 22° abdestilliert, der Rückstand i.V. getrocknet, zwischen Methylenchlorid und 150 ml 1N Ammoniak verteilt und die organischen Phasen eingedampft. Der Rückstand wurde bei 0° aus Methanol kristallisiert und ergab 12,9 g (79,0%) Kristalle von **5g**, die nochmals aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert wurden.

$C_{20}H_{26}N_2S$ (326,506). Smp. 198–199°. $[\alpha]_D^{20}$ (0,42%, $CHCl_3$) = +331°; 578 nm/+350°; 546 nm/+406°; 436 nm/+808°; 364 nm/+1610°. - UV. (Methanol): 232 nm/ $\log \epsilon = 4,48$; 284 nm/3,92. - IR. (KBr): 740 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 0,94 (t , $J = 7,3$, 3 H, C–CH₃); 1,13–3,53 (m , 17 H), darunter bei 1,84 (s , S–CH₃); 3,87 (s , 1 H, H–C(3)); 5,18 (q , $J = 10,6 + 6,0$, 1 H, H–C(14)); 7,03–7,29 (m , 2 H, Ar–H); 7,36–7,58 (m , 1 H, Ar–H); 7,96–8,19 (m , 1 H, H–C(12)).

14-Desoxy-14-amino-vincamin (**10b**) und 14-Desoxy-14-amino-epivincamin (**11b**). Analog wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben wurden 16,82 g (50 mmol) Apovincamin (**9a**) mit Bromwasserstoff, Hexan und Ammoniak behandelt und verteilt. Der Eindampfrückstand der organischen Phasen wurde dann aber an 1 kg mit 10 ml 25proz. wässrig. Ammoniak vorbehandeltem Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 bis 95:5 chromatographiert, wobei nacheinander **10b** und **11b** eluiert wurden. Kristallisation der vorwiegend **10b** enthaltenden Fraktionenrückstände aus Isopropylalkohol unter Rühren bei 0° ergab 3,98 g (22,5%) kristallines **10b**. Analoge Isolierung aller vorwiegend **11b** enthaltenden Fraktionenrückstände ergab 9,00 g (50,9%) kristallines **11b**.

10b: $C_{21}H_{27}N_3O_2$ (353,466). Smp. 173–175°. $[\alpha]_D^{25}$ (0,982%, $CHCl_3$) = –14,8°; 578 nm/–14,5°; 546 nm/–14,1°; 436 nm/+0,2°; 364 nm/+38,7°. - UV. (Methanol): 228 nm/ $\log \epsilon = 4,52$; 282 nm/3,90. - IR. (CH_2Cl_2): 1740 (schwach: 3340, 3415) cm^{-1} ; (KBr): 743 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,90 (t , $J = 7,0$, 3 H, C–C–CH₃); 1,14–3,49 (m , 16 H), darunter bei 2,07+2,21 (AB, $J = 13,8$, H₂C(15)) und bei 2,49 (s , Aust. (2 H), NH₂); 3,72 (s , 3 H, COOCH₃); 3,92 (s , 1 H, H–C(3)); 7,05–7,30 (m , 3 H, Ar–H); 7,39–7,65 (m , 1 H, Ar–H).

11b: $C_{21}H_{27}N_3O_2$ (353,466). Smp. 124–125°. $[\alpha]_D^{25}$ (1,090%, $CHCl_3$) = –57,3°; 578 nm/–59,6°; 546 nm/–67,5°; 436 nm/–112°. - UV. (Methanol): 226 nm/ $\log \epsilon = 4,52$; 282 nm/3,92. - IR. (CH_2Cl_2): 1736, 1754 (schwach: 3320, 3395) cm^{-1} ; (KBr): 750 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,90 (t , $J = 7,1$, 3 H, C–C–CH₃); 1,09–3,48 (m , 16 H), darunter bei 1,74+2,73 (AB, $J = 14,4$, H₂C(15)) und bei 2,21 (s , Aust. (2 H), NH₂); 3,64 (s , 3 H, COOCH₃); 3,80 (s , 1 H, H–C(3)); 7,00–7,27 (m , 2 H, Ar–H); 7,38–7,68 (m , 2 H, Ar–H).

14-Desoxy-14-methylamino-vincamin (10c) und **14-Desoxy-14-methylamino-epivincamin (11c)**. Analog wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben, wurden 16,82 g (50 mmol) Apovincamin (**9a**) mit Bromwasserstoff und Hexan behandelt, anschliessend mit ca. 50 ml hinzukondensiertem Methylamin (ca. 1 mol) 1 Std. bei -10° unter Rühren reagieren gelassen, das überschüssige Methylamin und Hexan i.RV. bei -10° weitgehend i.V. abdestilliert und der breiige Rückstand zwischen Methylenchlorid und 100 ml 2N Ammoniak verteilt, die organischen Phasen eingedampft und der Rückstand an 1 kg mit 10 ml 25proz. wässrig. Ammoniak vorbehandeltem Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 99:1 bis 96:4 chromatographiert, wobei zuerst **10c**, dann **11c** eluiert wurde. Die vorwiegend **10c** enthaltenden Fraktionenrückstände lieferten nach Kristallisation aus Isopropylalkohol unter Rühren während 16 Std. bei 0° 625 mg (3,4%) **10c**, während die dünnschichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen von **11c** sich nach Eindampfen, Pulverisieren des amorphen Rückstandes und Trocknen im HV. bei 30° auf 8,86 g (48,2%) **11c** beliefen.

10c: $C_{22}H_{29}N_3O_2$ (367,493). Hochauflösendes MS.: $m/e = 367,2247$ (Ber.: 367,2260). Smp. $160-164^\circ$. $[\alpha]_D^{20}$ (0,081%, $CHCl_3$) = $-12,4^\circ$; $578\text{ nm}/-9,9^\circ$; $546\text{ nm}/-7,4^\circ$; $436\text{ nm}/+22,2^\circ$; $364\text{ nm}/+116^\circ$. - UV. (CH_2Cl_2): $233\text{ nm}/\log\epsilon = 4,50$; $284\text{ nm}/3,94$. - IR. (CH_2Cl_2): $1733, 3385$ (schwach) cm^{-1} ; (KBr): 737 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 90 MHz): $0,93$ (t, $J = 7,7$, 3 H, C-C- CH_3); $1,14-3,49$ (m, 18 H), darunter bei $2,15+2,34$ (AB, $J = 14,6$, $H_2C(15)$), bei $2,52$ (s, N- CH_3) und bei $2,59$ (s, Aust. (1 H), NH); $3,70$ (s, 3 H, $COOCH_3$); $3,95$ (s, 1 H, H-C(3)); $6,95-7,22$ (m, 2 H, Ar-H); $7,22-7,60$ (m, 2 H, Ar-H).

11c: $C_{22}H_{29}N_3O_2$ (367,493). Hochauflösendes MS.: $m/e = 367,2234$ (Ber.: 367,2260). $[\alpha]_D^{20}$ (1,00%, $CHCl_3$) = $-18,1^\circ$; $578\text{ nm}/-18,9^\circ$; $546\text{ nm}/-22,6^\circ$; $436\text{ nm}/-32,0^\circ$. - UV. (Methanol): $228\text{ nm}/\log\epsilon = 4,48$; $282\text{ nm}/3,88$. - IR. (CH_2Cl_2): $1730, 1752, 3375$ (schwach) cm^{-1} ; (KBr): 742 cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): $0,92$ (t, $J = 7,3$, 3 H, C-C- CH_3); $1,10-3,41$ (m, 18 H), darunter bei $2,09$ (s, N- CH_3), bei $2,18+2,31$ (AB, $J = 14,5$, $H_2C(15)$) und bei ca. $2,2$ (br., Aust. (1 H), NH); $3,66$ (s, 3 H, $COOCH_3$); $3,85$ (s, 1 H, H-C(3)); $6,98-7,19$ (m, 2 H, Ar-H); $7,35-7,61$ (m, 2 H, Ar-H).

14-Desoxy-14-phenylamino-epivincamin (11d). Analog wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben, wurden 16,82 g (50 mmol) Apovincamin (**9a**) mit Bromwasserstoff behandelt, der pulverisierte Rückstand in 300 ml Aceton von -78° suspendiert, unter Rühren bei -78° 45,6 ml Anilin (500 mmol) zuge tropft und das Gemisch 16 Std. bei -20° reagieren gelassen. Nach Verteilen zwischen Methylenchlorid und 200 ml 2N Ammoniak und Eindampfen der organischen Phasen wurde der ölige Rückstand an 1 kg Kieselgel mit Äthylacetat/Triäthylamin 99:1 chromatographiert. Nachdem das überschüssige Anilin eluiert war, wurden die **11d** enthaltenden Fraktionen eingedampft und zusammen mit 5,80 g Fumarsäure (50 mmol) in 100 ml Isopropylalkohol 2 Tage bei 0° gerührt. Nach Filtration und Trocknung im HV. verblieben 16,3 g (59,7%) Kristalle von **11d**·Fumarsäure. Smp. $184-187^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$ (0,680%, Äthanol/Wasser 1:1) = $+5,2^\circ$, $C_{31}H_{35}N_3O_6$ (545,636).

Die Base wurde durch Verteilen zwischen Methylenchlorid und 2N Ammoniak freigesetzt; Eindampfen der organischen Phase hinterliess nach Trocknung im HV. **11d** als amorphes Pulver.

11d (Base): $C_{27}H_{31}N_3O_2$ (429,564). $[\alpha]_D^{20}$ (1,075%, $CHCl_3$) = $+36,5^\circ$; $578\text{ nm}/+39,5^\circ$; $546\text{ nm}/+50,9^\circ$; $436\text{ nm}/+108^\circ$; $364\text{ nm}/+244^\circ$; $313\text{ nm}/+276^\circ$. - UV. (Methanol): $227\text{ nm}/\log\epsilon = 4,56$; $281\text{ nm}/3,97$. - IR. (CH_2Cl_2): $1732, 1760, 3385\text{ cm}^{-1}$. - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): $0,79$ (t, $J = 7,4$, 3 H, C-C- CH_3); $1,07-3,46$ (m, 14 H), darunter bei $2,28+2,40$ (AB, $J = 15,2$, $H_2C(15)$); $3,69$ (s, 3 H, $COOCH_3$); $3,87$ (s, 1 H, H-C(3)); $4,84$ (s, Aust., 1 H, NH); $6,26$ (ca. d, $J = 8$, 2 H, Ar-H); $6,72$ (t, $J = 7$, 1 H, Ar-H); $6,86-7,2$ (m, 4 H, Ar-H); $7,38-7,65$ (m, 2 H, Ar-H).

O-Phenyl-vincamin (10d). Analog wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben, wurden 16,82 g (50 mmol) Apovincamin (**9a**) mit Bromwasserstoff behandelt, der pulverisierte Eindampfungsrückstand in 100 ml Methylenchlorid von -78° gelöst, unter Rühren mit einer Suspension von 33 g (250 mmol) Kaliumphenolat und 33 g (350 mmol) Phenol in 100 ml Methylenchlorid von -78° versetzt und 16 Std. bei -20° reagieren gelassen. Nach Verteilung wie im Falle von **11d** wurde der Eindampfungsrückstand an 1 kg Kieselgel mit 0 bis 1% Methanol enthaltendem Methylenchlorid chromatographiert. Nachdem das überschüssige Phenol eluiert war, wurden die **10d** enthaltenden Fraktionen eingedampft und aus 100 ml Isopropylalkohol 16 Std. bei 0° unter Rühren kristallisiert: nach Trocknung bei 40° im HV. 19,4 g (79,1%) Kristalle von **10d**·Isopropylalkohol.

$C_{30}H_{38}N_2O_4$ (490,644). Smp. $52-53^\circ$. $[\alpha]_D^{20}$ (0,975%, $CHCl_3$) = $+134^\circ$; $578\text{ nm}/+142^\circ$; $546\text{ nm}/+167^\circ$; $436\text{ nm}/+349^\circ$; $364\text{ nm}/+730^\circ$; $313\text{ nm}/+920^\circ$. - UV. (Methanol): $222\text{ nm}/\log\epsilon = 4,54$; $272\text{ nm}/3,97$. - IR. (CH_2Cl_2): 1753 (3600, Isopropylalkohol) cm^{-1} . - NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz, nach Entfernung des Isopropylalkohols): $0,81$ (t, $J = 7,3$, 3 H, C-C- CH_3); $1,04-3,38$ (m, 14 H), darunter bei $2,10+2,59$

(AB, $J = 14,4$, H₂C(15)); 3,65 (*s*, 1 H, H-C(3)); 3,80 (*s*, 3 H, COOCH₃); 6,50-6,68 (*m*, 2 H, Ar-H); 6,96-7,26 (*m*, 5 H, Ar-H); 7,43-7,70 (*m*, 2 H, Ar-H).

14-Desoxy-14-(2-hydroxyäthylthio)-vincamin (10e) und 14-Desoxy-14-(2-hydroxyäthylthio)-epivincamin (11e). Analog wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben, wurden 41,74 g (100 mmol) Apovincamin-hydrobromid (**9a**) mit Bromwasserstoff in Hexan behandelt, die erhaltene Suspension unter Trockeneiskühlung und heftigem Rühren innerhalb 1 Std. mit 100 ml (1,4 mol) Mercaptoäthanol versetzt, das gerührte gallertige Gemisch innerhalb 3 Std. auf 0° aufwärmen gelassen und analog wie im Falle von **11d** verteilt. Der Eindampfungsrückstand der organischen Phasen wurde an 2 kg mit 20 ml 25proz. wässrig. Ammoniak vorbehandeltem Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol/25proz. wässrig. Ammoniak 99:0,9:0,1 bis 95:4,5:0,5 chromatographiert, wobei nacheinander **10e** und **11e** eluiert wurde. Die vorwiegend **11e** enthaltenden Fraktionenrückstände wurden zur Kristallisation mit 200 ml abs. 2-Propanol übergossen und 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Nach Abfiltrieren der Kristalle von **11e** (26,7 g; 64,4%) wurden die vorwiegend **10e** enthaltenden Fraktionenrückstände mit dem Filtrat und zusätzlich 200 ml Wasser übergossen und 1 Std. gerührt, wobei das Dihydrat von **10e** (8,15 g; 18,1%) auskristallisierte.

10e: 2 H₂O: C₂₃H₃₄N₂O₂S (450,598). Smp. 72-74°. $[\alpha]_D^{25}$ (0,970%, CHCl₃) = -146°; 578 nm/-153°; 546 nm/-178°; 436 nm/-356°; 364 nm/-437°. - UV. (Methanol): 227 nm/log $\epsilon = 4,42$; 276 nm/3,94. - IR. (CH₂Cl₂): 1741, 3600 (3685 H₂O) cm⁻¹; (KBr): 750 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 90 MHz, nach Entfernung des Wassers): 0,94 (*t*, $J = 7,5$, 3 H, C-C-CH₃); 1,21-3,60 (*m*, 18 H), darunter bei 2,11+2,65 (AB, $J = 15,3$, H₂C(15)) und bei ca. 2,74 (br., Aust. (1 H), OH); 3,68-4,03 (*m*, 5 H), darunter bei 3,78 (*s*, COOCH₃); 7,05-7,31 (*m*, 2 H, Ar-H); 7,35-7,58 (*m*, 2 H, Ar-H).

11e: C₂₃H₃₀N₂O₂S (414,568). Smp. 189-191°. $[\alpha]_D^{25}$ (1,16%, CHCl₃) = +204°; 578 nm/+217°; 546 nm/+255°; 436 nm/+545°. - UV. (Methanol): 225 nm/log $\epsilon = 4,43$; 275 nm/3,94. - IR. (CH₂Cl₂): 1728, 1748, 3605 cm⁻¹; (KBr): 747 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 90 MHz): 0,92 (*t*, $J = 7,7$, 3 H, C-C-CH₃); 1,08-3,87 (*m*, 23 H), darunter bei ca. 2,33 (br., Aust. (1 H), OH) und bei 3,74 (*s*, COOCH₃); 7,02-7,28 (*m*, 2 H, Ar-H); 7,35-7,55 (*m*, 1 H, Ar-H); 7,70-7,91 (*m*, 1 H, H-C(12)).

14-Desoxy-14-(2-aminoäthylthio)-epivincamin (11f). 20,87 g (50 mmol) Apovincamin-hydrobromid (**9a**) wurden analog wie bei der Bereitung von **5b** beschrieben mit Bromwasserstoff behandelt, der pulverisierte Rückstand in 100 ml Methylchlorid von -78° gelöst, die Lösung mit 15,4 g (200 mmol) wasserfreiem Cysteamin versetzt, 1 Std. bei -78° gerührt, innert 1 Std. auf 0° erwärmen gelassen, das Gemisch wie im Falle von **10c** verteilt und der Eindampfungsrückstand der organischen Phasen an 300 g mit 3 ml 25proz. wässrig. Ammoniak vorbehandeltem Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol/25proz. wässrig. Ammoniak 95:4,5:0,5 chromatographiert, wobei jegliches Erwärmen der Substanz über Raumtemperatur hinaus vermieden wurde. Die **11f** enthaltenden Fraktionenrückstände wurden zur Kristallisation zusammen mit 4,64 g (40 mmol) Fumarsäure in 200 ml 2-Propanol/Wasser 90:10 16 Std. bei 0° gerührt, wobei nach Trocknung im Exsiccator über Schwefelsäure 21,5 g (74%) hygroskopische Kristalle von **11f**·Fumarsäure·ca. 3 H₂O isoliert wurden. Zers. oberhalb 130°. C₂₇H₄₁N₃O₉S (583,701). Durch Verteilung zwischen Methylchlorid und 2N wässrig. Ammoniak wurde aus diesem Salz eine dünn-schichtchromatographisch reine, amorphe Base gewonnen.

11f (Base): $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +189^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = +222^\circ$, $[\alpha]_{436}^{20} = +470^\circ$ (0,485%, CHCl₃). - UV. (Methanol): 225 nm/log $\epsilon = 4,38$; 276 nm/3,90. - IR. (CH₂Cl₂): 1729, 1749, 3385, 3600 cm⁻¹; (KBr): 742 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 0,92 (*t*, $J = 7,3$, 3 H, C-C-CH₃); 1,09-3,46 (*m*, 20 H), darunter bei 1,82 (*s*, Aust. (2 H), NH₂) und bei 2,32+2,97 (AB, $J = 15,2$, H₂C(15)); 3,72 (*s*, 3 H, COOCH₃); 3,85 (*s*, 1 H, H-C(3)); 7,00-7,26 (*m*, 2 H, Ar-H); 7,33-7,54 (*m*, 1 H, Ar-H); 7,69-7,92 (*m*, 1 H, H-C(12)).

14-Desoxy-14-methylthio-epivincamin (11g). Analog zur Bereitung von **5g**, wurden 20,87 g (50 mmol) Apovincamin-hydrobromid (**9a**) mit Bromwasserstoff und Methanthiol zu **11g** reagieren gelassen und wie üblich aufgearbeitet. Kristallisation aus 100 ml 2-Propanol durch 2stdg. Rühren bei 0° ergab 18,2 g (94,7%) kristallines **11g**.

C₂₂H₂₈N₂O₂S (384,542). Smp. 150-151°. $[\alpha]_D$ (1,17%, CHCl₃) = +171°; 578 nm/+180°; 546 nm/+214°; 436 nm/+454°; 364 nm/+988°; 313 nm/+1700°. - UV. (Methanol): 226 nm/log $\epsilon = 4,42$; 277 nm/3,92. - IR. (CH₂Cl₂): 1728, 1749 cm⁻¹; (KBr): 733 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 0,93 (*t*, $J = 7,1$, 3 H, C-C-CH₃); 1,14-3,45 (*m*, 17 H), darunter bei 1,74 (*s*, S-CH₃) und bei 2,29+2,93 (AB, $J = 15,1$, H₂C(15)); 3,75 (*s*, 3 H, COOCH₃); 3,84 (*s*, 1 H, H-C(3)); 7,02-7,30 (*m*, 2 H, Ar-H); 7,33-7,60 (*m*, 1 H, Ar-H); 7,69-8,00 (*m*, 1 H, H-C(12)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M.F. Bartlett & W.I. Taylor*, J. Amer. chem. Soc. 82, 5941 (1960).
 [2] *E. Schlittler & A. Furlenmeier*, Helv. 36, 2017 (1953).
 [3] *W.I. Taylor*, in: 'The Alkaloids', ed. by R.H.F. Manske, Academic Press, New York and London, a) 8, 253 (1965), b) 11, 128 (1968).
 [4] Referat von *O. Clauder, A. Király, L. Szporny & E. Kárpáthy* am 2nd Congr. Hung. Pharmacol. Soc., Budapest 1974.
 [5] *J. Mokřý & I. Komiš*, Tetrahedron Letters 1963, 1917.
 [6] *J. Trojáněk, O. Štrouf, J. Holubek & Z. Čekan*, Tetrahedron Letters 1961, 702.
 [7] *J. Le Men*, Chimica therapeutica 6, 137 (1971).
 [8] *L. Gesztes & O. Clauder*, Acta pharmaceutica Hungarica 38, 71 (1968).
 [9] *G. Hugel, B. Gourdiér, J. Lévy & J. Le Men*, Tetrahedron Letters 1974, 1597.
 [10] *J. Mokřý, I. Komiš, J. Suchy, P. Seřcovic & Z. Votický*, Chem. Zvesti 16, 140 (1962).
 [11] *C. Loerincz, E. Kárpáti, L. Szporny, K. Szasz & L. Kisfaludy*, Dt. Offenlegungsschrift 2.253.778 (1971).
 [12] *P. Pfäffli, W. Opolzer, R. Wenger & H. Hauth*, Helv. 58, 1131 (1975).
 [13] *J. Mokřý, M. Šamma & H.E. Soyster*, Tetrahedron Letters 1963, 999.
 [14] *H.P. Weber & T.J. Petcher*, J. chem. Soc. Perkin II 1973, 2001.
 [15] *E. Bombardelli, A. Bonati, B. Gabetta, E.M. Martinelli, G. Mustich & B. Danieli*, Fitoterapia 46, 51 (1975).
 [16] *F. Bohlmann*, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).
 [17] *D.L. Coffen, D.A. Katonak & F. Wong*, J. Amer. chem. Soc. 96, 3966 (1974).

164. Über die Temperaturabhängigkeit der ¹³C-NMR.-Spektren von [5-6-η-(1Z,5E)-Cyclooctadien]tetracarbonylisen und (1Z,5E)-Cyclooctadien

von Martin von Büren¹⁾, Pius Bischofberger und Hans-Jürgen Hansen

Institut de chimie organique de l'Université, Péroilles, CH-1705 Fribourg

(7.VI.78)

On the Temperature Dependence of the ¹³C-NMR. Spectra of [5-6-η-(1Z,5E)-Cyclooctadiene]tetracarbonyliron and of (1Z,5E)-Cyclooctadiene

Summary

The activation parameters of the conformational ring inversion process (simultaneous rotation around the C(3), C(4) and C(7), C(8) bonds; cf. Scheme 1) of the title compounds (**1** and **2**, respectively) have been determined between 275 K and 155 K by a complete line shape analysis of the temperature dependent proton noise-modulated decoupled ¹³C-NMR. spectra of **1** and **2**. The temperature dependence of the rates (*k*(**1**) and *k*(**2**), respectively) of the inversion process can be described by the following equations (no influence of the solvents was observed; *E_a* in J/mol):

$$k(\mathbf{1}) = 10^{13.02 \pm 0.35} \exp(- (42010 \pm 1470)/RT) \text{ s}^{-1}$$

$$k(\mathbf{2}) = 10^{13.05 \pm 0.17} \exp(- (33930 \pm 590)/RT) \text{ s}^{-1}$$

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation, Université de Fribourg.