

Marlies Boch, Tilmann Korth, Jutta Margrit Nelke, Dennis Pike,
Hans Radunz und Ekkehard Winterfeldt

Reaktionen an Indolderivaten, XVII¹⁾

Die biogenetisch orientierte Totalsynthese von DL-Camptothecin und 7-Chlor-camptothecin

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Hannover

(Eingegangen am 1. März 1972)

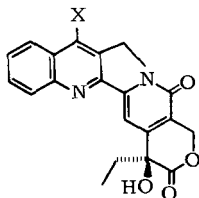
Es wird die biogenetisch orientierte Überführung der Indolvorstufe **3** über die Verbindungen **4**, **6**, **10**, **12**, **15**, **17**, **20** und **24** in das anti-Tumor-wirksame Alkaloid Camptothecin (**1**) sowie in das 7-Chlor-camptothecin (**2**) beschrieben.

Reactions with Indole Derivatives, XVII¹⁾

The Biogenetically Orientated Total-Synthesis of DL-Camptothecin and 7-Chlorocamptothecin

The biogenetically patterned transformation of the easily available indole derivative **3** via the compounds **4**, **6**, **10**, **12**, **15**, **17**, **20**, and **24** into the anti-tumor alkaloid camptothecin (**1**) as well as 7-chlorocamptothecin (**2**) is described.

In der vorstehenden Arbeit sind bereits die biogenetischen Zusammenhänge zwischen den Indolalkaloiden und dem wegen seiner interessanten anti-Tumor- und anti-Leukämie-Aktivität bekannt gewordenen Chinolin-Alkaloid Camptothecin (**1**) dargelegt worden. Es sei hier jedoch auch auf die starke Toxizität des Naturstoffes, die nur recht geringe Dosen zuläßt, und auf die recht hohe Stabilität des Moleküls hingewiesen, die zu einer Anreicherung im Körper führt.



1: X = H

2: X = Cl

Wir waren der Meinung, daß der von uns beschriebene¹⁾ und über die Stufen Indol – Chinolon – Chlorchinolin – Chinolin verlaufende Weg besonders gut zur Synthese²⁾ dieses Naturstoffes geeignet sein sollte, da man auf diese Weise in die Lage ver-

¹⁾ XVI. Mitteil.: J. Warneke und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 105, 2120 (1972), vorstehend.

²⁾ Nachdem unsere Experimente abgeschlossen waren, wurden in rascher Folge zwei Totalsynthesen des Camptothecins veröffentlicht: ^{2a)} G. Stork und A. Schultz, J. Amer. chem. Soc. 93, 403 (1971); ^{2b)} R. Volkmann, S. Danishefsky, J. Egger und D. M. Solomon, J. Amer. chem. Soc. 93, 5577 (1971).

setzt wird, neben 7-Chlor-camptothecin auch verschiedene andere in der γ -Position des Chinolinrings substituierte Variationen darzustellen, die möglicherweise bei gleicher Wirkung geringere Toxizität aufweisen. Auf alle Fälle sollte man von Verbindungen, die in der γ -Position des Chinolinringes bereits substituiert sind, eine höhere Stoffwechsel-Aktivität und somit eine geringere Gefahr der Anreicherung im Körper erwarten.

Die erste synthetische Aufgabe, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist somit der Aufbau einer Indolverbindung, die einerseits die Ankondensation des Hydroxylactonringes erlaubt bzw. bereits wichtige Teile des Ringes mitbringt und andererseits noch der Autoxydation zum Chinolon unterworfen werden kann. So darf diese Verbindung beispielsweise noch nicht den Pyridonring enthalten, da dann wegen der Acceptorwirkung dieser Gruppierung die Indol-Chinolin-Umwandlung nicht mehr durchgeführt werden kann²⁾. Sehr geeignet erschien uns daher das Indolo-chinolizin **6**, das auf einfache Weise gewonnen werden kann: Der wohlbekannte Ester³⁾ **3** wird mit Malonsäurehalbester und Dicyclohexylcarbodiimid in das Amid **4** übergeführt, das bei anschließender Behandlung mit Kalium-*tert.*-butylat in hoher Ausbeute zum Lactamester **6** cyclisiert.

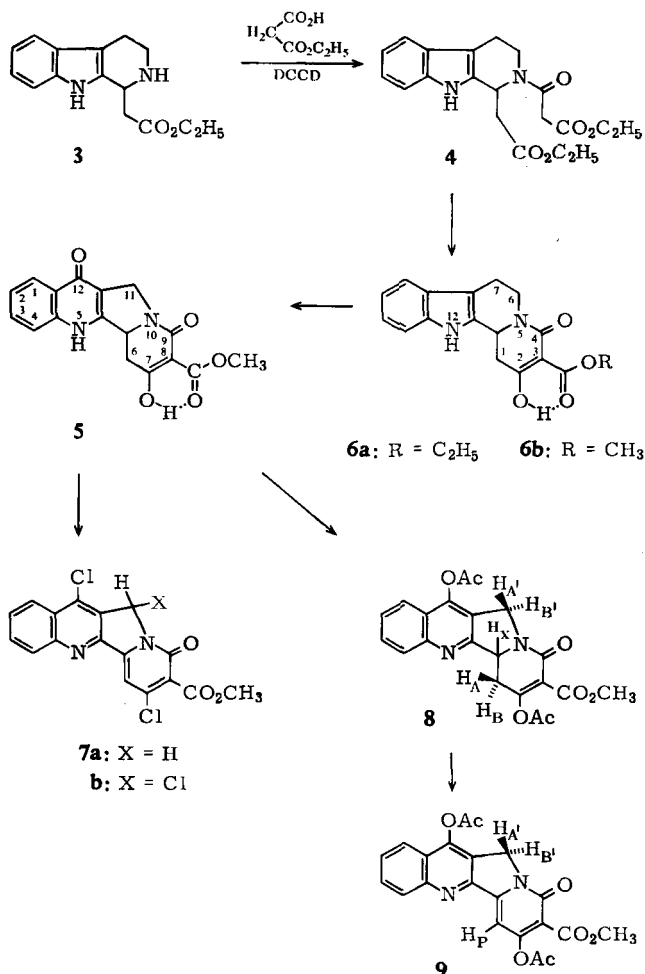
Diese Verbindung liegt nach den IR-Daten im kristallinen Zustand vollständig enolisiert vor (s. exp. Teil) und zeigt alle Eigenschaften einer β -Dicarbonylverbindung.

Ohne zunächst weitere Veränderungen im Lactamring vorzunehmen, wurde sofort ein Autoxydationsversuch unternommen. Dabei entstand problemlos das Chinolon **5**. Lediglich die durch die Chinolongruppierung und das β -Dicarbonylsystem bedingte Wasserlöslichkeit brachte einige Isolierungsschwierigkeiten mit sich. Ähnliche Probleme waren auch bei unseren Voruntersuchungen aufgetaucht und bereits damals prinzipiell beseitigt worden²⁾, indem man die Chinolone mit Acetanhydrid/Pyridin in die gut kristallisierenden Acetoxy-chinoline überführte.

Beim Versuch, auch aus **5** ein entsprechendes Acetat darzustellen, zeigte zwar die dünnschichtchromatographische Kontrolle, daß das Chinolon **5** rasch verschwindet, jedoch traten als Reaktionsprodukte unter allen Bedingungen zwei Substanzen auf, von denen die polarere bei längeren Reaktionszeiten ständig zunahm. Mit der Zunahme dieser Substanz ging das Ansteigen einer UV-Absorption bei 360 m μ einher. Diese Beobachtung ist am besten mit einer Dehydrierung des primär sich bildenden Diacetats **8** zum Pyridonsystem **9** zu deuten. Selbst bei sehr kurzen Reaktionszeiten gelingt es nicht, die Verbindung **8** rein zu gewinnen, das Kernresonanzspektrum⁴⁾ der beiden gemeinsam kristallisierenden Verbindungen zeigt jedoch deutlich, daß ein 4 : 1-Gemisch der Verbindungen **8** und **9** vorliegt. So erscheinen die Protonen H_A und H_B von **8** als AB-Teil eines ABX-Systems bei τ 6.80 und das dazu gehörende Proton H_X erwartungsgemäß als Doppeldublett bei τ 4.63 mit $J = 12$ und 6.5 Hz. Die Protonen H_A und H_B treten als AB-Quartett bei τ 4.95 und τ 5.35 mit der großen geminalen Kopplungskonstante von 16.5 Hz auf. Die Acetatsignale bei τ 7.74 und 7.50 haben beide Satelliten bei τ 7.65 und τ 7.44, und das gleiche gilt für das OCH₃-Signal der Estergruppe (τ 6.13), das einen vergleichbar intensiven Satelliten bei

³⁾ G. B. Kline, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2251 (1959).

⁴⁾ Varian HA 100. Für die Aufnahme der Spektren danken wir Frau A. Pike.



τ 6.05 zeigt. Offenbar sind das die Signale der Verbindung **9**, denn gemeinsam mit ihnen und in der entsprechenden Intensität tritt das Signal der nunmehr natürlich nicht mehr miteinander koppelnden Protonen $\text{H}_{\text{A}'}$ und $\text{H}_{\text{B}'}$ bei τ 4.84 sowie das Singulett des Pyridonprotons H_{P} bei 2.84 auf. Für das gemeinsame Vorliegen der Verbindungen **8** und **9** spricht auch das Massenspektrum⁵⁾ dieses Gemisches, in dem die Molekül-Ionen beider Substanzen bei 410 und 408 ME deutlich auftreten.

8 war somit nie rein zu erhalten, aber die Tatsache, daß die für $\text{H}_{\text{A}'}$ und $\text{H}_{\text{B}'}$ sowie H_{P} in **9** gemessenen Signale sehr gut mit den von Wall im Camptothecin-chloracetat⁶⁾ gefundenen chemischen Verschiebungen übereinstimmten, veranlaßte uns,

⁵⁾ Aufgenommen bei 70 eV. Für die Messungen danken wir Frau A. Pike.

⁶⁾ M. E. Wall in Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin 1969, 4. Internationales Symposium Biochemie und Physiologie der Alkaloide, Halle (Saale), 25.—28. VI. 1969, S. 77.

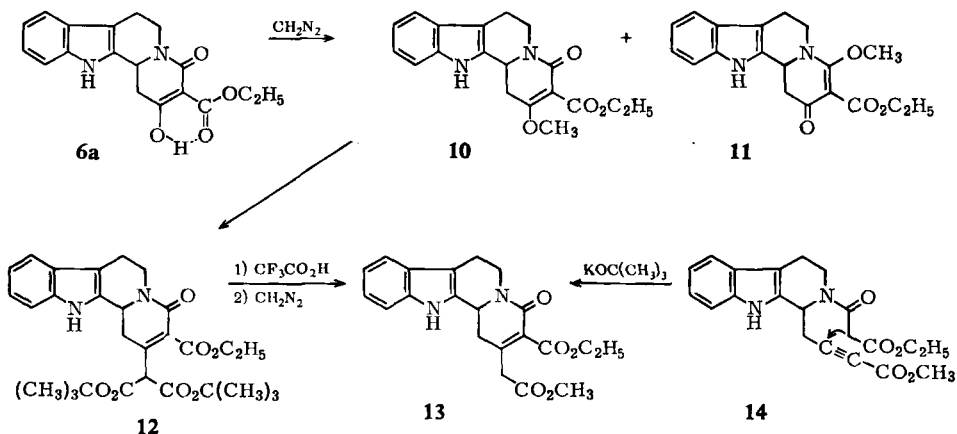
die Reaktion — unter Sauerstoff — so lange weiterlaufen zu lassen, bis wir die Dehydroverbindung **9** als reines Produkt isolieren konnten. Sie zeigt ausschließlich die bereits erwähnten Signale und dazu das Multiplett von vier aromatischen Protonen. Auch im Massenspektrum tritt lediglich das Molekül-Ion bei 408 ME auf, und die Hochauflösung dieser Spitze belegt die angegebene Elementarzusammensetzung. Im UV-Spektrum tritt nun die Absorption bei 360 m μ als intensive Bande auf, und mit einer zweiten Absorption bei 252 m μ stimmt der ganze Kurvenverlauf nahezu überein mit dem UV-Spektrum des Camptothecins (Maxima: 365, 253.7 m μ)⁶⁾.

Dieses Resultat zeigt, daß der Chromophor des Camptothecins sich sehr leicht bildet, und wir waren jetzt, nachdem entsprechende Beobachtungen auch bereits bei der Synthese einer Modellverbindung gemacht worden waren¹⁾, nicht mehr überrascht, als die Halogenierung von **5** mit Thionylchlorid und Dimethylformamid in hoher Ausbeute, ohne daß ein Zwischenprodukt isolierbar gewesen wäre, sofort das Dichlorid **7a** erzeugte. Die Annahme, daß die neue Doppelbindung durch eine primäre Chlorierung der tertiären „Benzylposition“ und anschließende Abspaltung von Chlorwasserstoff entsteht, wurde nahegelegt, als nach der Chlorierung von **5** in siedendem Thionylchlorid die ebenfalls in einer „Benzylposition“ halogenierte Verbindung **7b** isoliert werden konnte. Unter diesen drastischeren Bedingungen treten verschiedene Halogenierungsprodukte in schlechter Ausbeute als Gemisch auf (dünnenschichtchromatographische Analyse). Die Chromatographie dieses Gemisches lieferte als wesentliche Komponente das Trichlorid **7b**, dessen Struktur aus den analytischen und massenspektroskopischen Daten sowie dem Kernresonanzspektrum folgt, in dem das typische Singulett der CH₂-Gruppe im 5-Ring, das generell bei etwa τ 4.8 auftritt, fehlt. Statt dessen wird direkt neben dem Chloroform-Signal eine Resonanz bei τ 2.75 (1) registriert. Auf die Tatsache, daß die als Vorstufe vermuteten Dihydrostrukturen vom Typ **8** als Zwischenprodukte tatsächlich durchlaufen werden, wird weiter unten noch einzugehen sein.

Für die Angliederung des Lactonringes versuchte man nunmehr, das Halogenatom im Pyridonring, das ja den Charakter eines vinylogenen Säurechlorids hat, durch einen Malonatrest zu ersetzen. Diese Bemühungen blieben ohne Erfolg. Eine Reaktion setzte erst unter sehr drastischen Bedingungen ein (Rückfluß in Dioxan oder Dimethylformamid) und führte dann unter massiver Verharzung zu einer Vielzahl von Produkten, die nicht näher untersucht wurden. Man muß also offenbar den Malonatrest auf einer früheren Stufe einführen, in der das Pyridonsystem noch nicht vorliegt, weil dann die fragliche Position viel besser einer Michael-Addition zugänglich sein sollte. Außerdem muß diese Kondensationsreaktion vor der oxydativen Ringumwandlung (**6** $\rightarrow$ **5**) durchgeführt werden, da mit Sicherheit zu erwarten ist, daß auf der Stufe von **5** die glatte Dehydrierung zum Pyridonsystem allen Kondensationsreaktionen den Rang ablaufen wird.

Wir wandten uns somit wieder der β -Dicarbonylverbindung **6** zu. Verätherung mit Diazomethan lieferte zwei *O*-Methyläther, die im NMR- und Massenspektrum keine wesentlichen Unterschiede zeigten, wohl aber im UV-Spektrum. Während die weniger polare und besser lösliche Substanz im langwelligen Bereich des Spektrums die normale Indol-Vorbande zeigt, gibt **11** eine intensive Absorption bei 291 m μ ,

wie sie für vinyloge Urethane typisch ist⁷⁾. Dementsprechend erscheint dann auch im IR-Spektrum von **10** eine normale Carbonylbande bei 1730/cm, während Verbindung **11** diese Absorption erwartungsgemäß bei kleinerer Wellenzahl (1695/cm) aufweist.



10 lieferte bei der Michael-Addition des Natriumsalzes des Malonsäure-di-*tert*-butylesters, das aus dem Ester und Natriumhydrid in Dioxan gewonnen wurde, unter gleichzeitiger Methanolabsplaltung den Triester **12**.

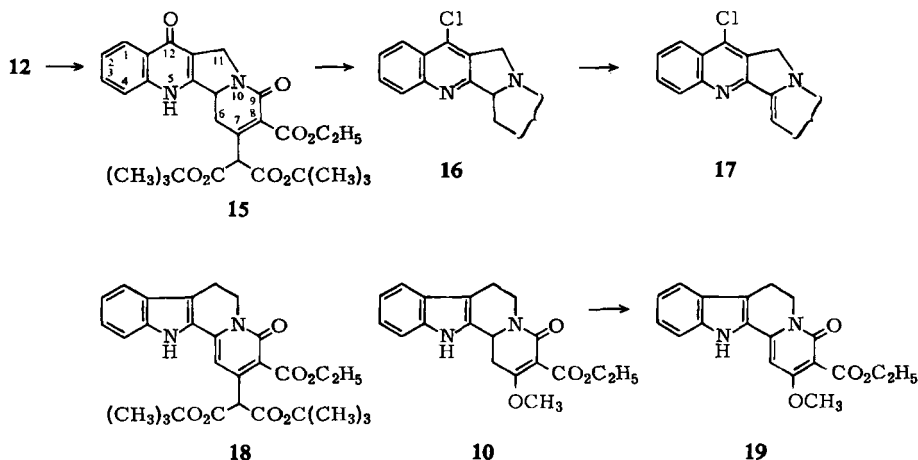
Um die Zuordnung der Enoläther **10** und **11**, die ja ausschließlich auf spektroskopischen Daten basiert, auch durch ein chemisches Experiment zu untermauern, wurden die *tert*-Butylestergruppen in **12** mit Trifluoressigsäure gespalten, wobei die Verbindung decarboxyliert. Anschließende Veresterung mit Diazomethan erzeugt den Diester **13**, der auch bei der Behandlung des Acetylenesters **14** mit Kalium-*tert*-butoxyat erhalten wurde⁸⁾. Die Michael-Addition zu einer Verbindung mit exocyclischer Doppelbindung wird hier offenbar von einer Doppelbindungsisomerisierung begleitet. Damit ist die oben diskutierte Zuordnung der Enoläther und somit auch die Konstitution des aus **10** hervorgehenden Michael-Adduktes **12** zweifelsfrei gesichert.

Zur Überführung in das Chinolonsystem wurde **12** mit Natriumhydrid in Dimethylformamid unter Belüftung mit Sauerstoff bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktion ist nach 15 Stdn. beendet und liefert in guter Ausbeute das Chinolon **15**, das leicht durch sein charakteristisches UV-Spektrum zu erkennen ist.

Anschließend Chlorierung führt unter gleichzeitiger Dehydrierung zum Chinolin-Pyridon **17**, das wiederum eine dem Camptothecin-Spektrum äußerst ähnliche UV-Absorption zeigt. Es erweist sich also einmal mehr der Übergang des Dihydropyridon-Systems in den durchkonjugierten Aromaten als überaus leicht ablaufender Prozeß, so daß er sehr wahrscheinlich auch bei der Biogenese dieser Verbindungen eine Rolle spielt. In diesem Falle konnte nun das Zwischenprodukt der Reaktion,

⁷⁾ E. Winterfeldt und H. Preuss, Chem. Ber. **99**, 450 (1966).

⁸⁾ Dissertation W. Franzischka, Techn. Univ. Berlin 1968.



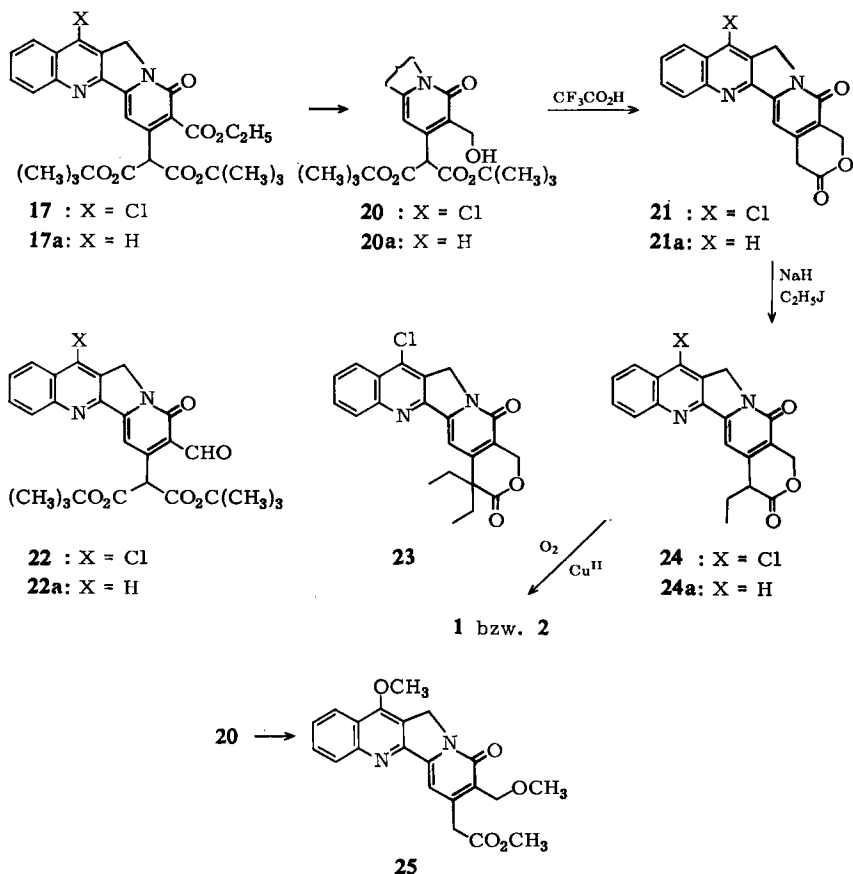
nämlich das Dihydropyridon **16**, aus den Mutterlaugen des sehr gut kristallisierenden Chlorids **17** durch Chromatographie abgetrennt werden. Das typische Chinolin-UV-Spektrum sowie das um zwei Masseneinheiten größere Molekül-Ion lassen keinen Zweifel an dieser Struktur. Zusätzlich überführte man **16** durch Weiterbehandlung mit Thionylchlorid/Dimethylformamid in **17**.

An dieser Stelle sei noch eingeschoben, daß auch die entsprechenden Dihydropyridone der Indolreihe glatt aromatisiert werden. So liefert **12** bei der Autoxydation mit Kalium-tert.-butylat als Protonenacceptor als Nebenprodukt die vom Chinolon wegen geringerer Polarität leicht abtrennbare Verbindung **18**. Daß das Gemisch Thionylchlorid/Dimethylformamid in dieser Reihe ebenfalls eine Doppelbindung einführt, lehrt die Überführung des Enoläthers **10** in die entsprechende Dehydroverbindung **19**.

Da es zum Aufbau des Lactonringes nunmehr notwendig wurde, die sterisch weniger gehinderte Äthylestergruppe in **17** selektiv zum Carbinol zu reduzieren (**20**), beschlossen wir, für die Totalsynthese des Camptothecins, das ja kein Halogenatom enthält, die Dehalogenierung vor diese Reduktion zu legen, denn es war zu befürchten, daß der bei der Reduktion gebildete Alkohol **20** bzw. das daraus hervorgehende Lacton **21** als „Benzylalkohol“ bzw. „-lacton“ möglicherweise durch Benzyl-Hydrogenolyse reaktiv abgebaut werden. Daß diese Befürchtung zumindest z. T. unbegründet war, wird weiter unten gezeigt.

Die Hydrogenolyse des Halogenatoms erfolgte mit Palladium/Bariumsulfat bei Raumtemperatur. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte, daß die Reaktion in etwa 20 Minuten beendet war. Somit hat man in den Verbindungen **17** und **17a** Ausgangsmaterialien für die Synthese des Camptothecins und des Chlorcamptothecins in der Hand.

Die geplante Reduktion der Estergruppe machte zunächst erhebliche Schwierigkeiten. Komplexe Hydride wie Alanat und Boranat blieben bei tiefen Temperaturen wirkungslos, bei drastischen Bedingungen dagegen reduzierten sie nicht nur die



Estergruppe, sondern auch den Pyridonring, wie aus einer entsprechenden Veränderung des UV-Spektrums am rohen Reduktionsprodukt leicht zu entnehmen war. Reine einheitliche Reduktionsprodukte konnten nicht isoliert werden. Der entscheidende Durchbruch wurde schließlich bei Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid-Lösungen erzielt⁹⁾, wenn man in Äthylenglykol-dimethyläther als Solvens arbeitete. Diisobutylaluminiumhydrid ist bereits früher als Reagenz zur Überführung von Estergruppen in Aldehydgruppen verwendet worden^{10, 11)}.

Diese Reaktionen wurden jedoch in Toluol als Solvens bei -60° durchgeführt. Unter diesen Bedingungen ist **17** in Toluol nahezu unlöslich, und so werden die geringen gelösten Anteile sehr wahrscheinlich bis zum Triol reduziert. Diese Produkte haben wir nicht charakterisiert, uns aber überzeugt, daß die Reduktion in Toluol recht polare Substanzen erzeugt, die im IR-Spektrum, abgesehen von der Pyridonabsorption, keine weiteren Carbonylbanden aufweisen. Die Tatsache jedoch,

⁹⁾ Für die freundliche und großzügige Überlassung der gebrauchsfertigen Lösungen danken wir der Schering AG Berlin und Bergkamen sehr herzlich.

¹⁰⁾ L. I. Zakharkin und I. M. Khorlina, Tetrahedron Letters [London] **14**, 619 (1962).

¹¹⁾ C. Szantay, L. Töke und P. Kolonits, J. org. Chemistry **31**, 1447 (1966).

daß trotz tiefgreifender Reduktion der Estergruppen der Pyridonring nicht angetastet worden war — ein Resultat, das aus den UV-Spektren der rohen Reduktionsprodukte abgelesen werden kann —, veranlaßte uns, dieser Reaktion größte Aufmerksamkeit zu schenken. Reduzierte man in Äthylenglykol-dimethyläther bei 0°, so erhielt man in schlechter Ausbeute das Carbinol **20**, das über das Acetat charakterisiert wurde. Die Ausbeute ließ sich verbessern, wenn man die Lösung des Reduktionsmittels vorher mit dem Solvens vereinigte und dieses Gemisch sodann zur Lösung der Substanz gab. Wir vermuten, daß hier eine Komplexbildung mit dem Solvens die Reduktionskraft des Aluminiumhydrids bremst, denn unter diesen Bedingungen bleiben, wie die dünnsschichtchromatographische Analyse zeigt, vor allem die polaren Nebenprodukte der Reaktion aus.

Noch bessere Ergebnisse lieferte die Reduktion bei -70°, die in 70–80proz. Ausbeute zu einem kristallinen Produkt führte. Eine dünnsschichtchromatographische Analyse dieser Kristalle zeigte jedoch, daß es sich dabei um zwei Substanzen handelte, von denen die eine mit dem Carbinol **20** identisch war, während die andere eine viel geringere Polarität zeigte. Die Vermutung, daß hier der Aldehyd **22** vorliegt, konnte durch die analytischen und spektroskopischen Daten bestätigt werden, von denen besonders ein zu niederem Feld verschobenes Signal eines Aldehydprotons und das gegenüber dem Carbinol um zwei Masseneinheiten kleinere Molekülion erwähnenswert sind.

Den besten Beleg für die Aldehydstruktur lieferte jedoch wiederum ein chemisches Experiment. Natriumboranat in tert.-Butylalkohol (um Veresterungen zu vermeiden) erzeugte in wenigen Minuten bei Raumtemperatur aus der unpolaren Verbindung das Carbinol **20**. Es wurde daher in der Folge das Reaktionsprodukt der Reduktion bei -70° nicht getrennt, sondern sofort mit Natriumboranat nachreduziert, wobei dann in nahezu quantitativer Ausbeute das Carbinol **20** anfiel. In analoger Weise konnte auch das Carbinol **20a** gewonnen werden.

Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur überführt diese Carbinole in ebenfalls quantitativer Ausbeute in die entsprechenden Lactone (**21**, **21a**), die nun bereits sehr schwer löslich sind, wie es auch für das Camptothecin gefunden wurde. Darüber hinaus zeigen auch bereits die IR-Spektren (KBr) dieser Substanzen sehr große Ähnlichkeit mit dem des Naturstoffes.

Die Alkylierung mit Äthyljodid wurde in Dimethylformamid vorgenommen. Dieser Schritt ist bis jetzt die einzige nicht vollauf befriedigende Stufe in dieser Synthese. Man beobachtet nämlich unter allen bisher untersuchten Reaktionsbedingungen eine Zweitalkylierung zur Diäthylverbindung **23**, die zwar nur in der Serie der Chlorchinoline charakterisiert wurde, die aber auch in der chlorfreien Reihe isolierbar ist. — Zunächst konnte man vermuten, daß der Protonenacceptor (Natriumhydrid) der Störenfried ist, und man nur zu einem mehr zur homöopolaren Enolatbindung neigenden Deprotonierungsmittel greifen müsse, um diese unerwünschte Reaktion hintenanzuhalten. Jedoch auch bei Verwendung von Lithiumdiisopropylamid, das normalerweise keine Zweitalkylierung zuläßt, wurde der gleiche Anteil (~15%) dieser Komponente gewonnen.

Wir haben deshalb begonnen, die Alkylierung in einem früheren Stadium durchzuführen, das aus Löslichkeitsgründen mehr Möglichkeiten bei der Wahl des Solvens bietet, und zum anderen ganz generell das Prinzip einer konvergierenden Synthese anzuwenden, das ja ohnehin Vorteile bietet. Hier könnte die Äthylgruppe ebenfalls zu einem sehr frühen Zeitpunkt einem der beiden Bausteine angegliedert werden. Zu beiden Problemstellungen liegen bereits Resultate vor, über die zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden wird.

Trotz aller Schwierigkeiten lieferte die Schichtchromatographie bereits genügend der beiden Desoxycamptothecine, um die Oxydation des tert. α -Lactonzentrums zu studieren.

Von Anfang an war davon ausgegangen worden, daß diese Position, da sie tertiär, „benzylisch“ und zusätzlich ein α -Carbonyl-C-Atom ist, einer Autoxydation gut zugänglich sein sollte. Sehr wahrscheinlich erfolgt auf diese Weise auch bei der Biogenese die Einführung dieser Hydroxygruppe. Versuche, im alkalischen Medium über das Enolat-Ion eine Hydroxylierung zu erreichen, schlugen jedoch fehl und lieferten nach dünnsschichtchromatographischer Analyse neben wenig Camptothecin viele Zersetzungsprodukte. Begaste man jedoch Lösungen in Dimethylformamid, die Kupfer(II)-chlorid enthielten, mit Sauerstoff, so vollzog sich in einigen Fällen der Übergang in die entsprechenden Oxydationsprodukte recht rasch. Die Reproduzierbarkeit der Reaktion ließ aber zu wünschen übrig. Systematisches Studium dieser Stufe zeigte, daß die Qualität des Dimethylformamids ausschlaggebend ist. Da speziell solche Dimethylformamidproben gute Resultate ergaben, die bereits längere Zeit gestanden hatten und nicht destilliert worden waren, wurde vermutlich entstandenes Dimethylamin über eine Komplexbildung mit den Kupfer-Ionen wirksam. Zusatz eines Tropfens wäßriger Dimethylaminlösung zu den Oxydationsansätzen bewirkte dann auch eine drastische Beschleunigung der — nunmehr reproduzierbaren — Reaktion. Die Ausbeute ist in beiden Fällen sehr hoch, wenn man den Verlauf der Oxydation dünnsschichtchromatographisch verfolgt und zum geeigneten Zeitpunkt abbricht.

Das aus **24a** hervorgehende Produkt zeigt im dünnsschichtchromatographischen Verhalten, im UV-Spektrum, im Massenspektrum (unter vergleichbaren Aufnahmebedingungen) und auch im NMR-Spektrum völlige Identität mit natürlichem Camptothecin¹²⁾. Nachdem nun neben Camptothecin auch 7-Chlor-camptothecin (**2**) zur Verfügung stand, haben wir zur Absicherung der zweiten Verbindung die Hydrogenolyse des Halogenatoms auch auf dieser Stufe versucht. Tatsächlich läßt sich **2** ohne Schwierigkeiten mit Palladium-Katalysator in Methanol zu Camptothecin hydrieren, so daß die Verknüpfung der beiden Wege auch noch an dieser Stelle möglich ist.

Da für die Einführung benzylischer Hydroxylgruppen auch Cer(IV)-nitrat Verwendung gefunden hat^{13,14)}, wurde auch dieses Oxydationsmittel eingesetzt. In wäßriger Essigsäure erhielt man zwar ebenfalls nach 24 Stunden bei Raumtemperatur die entsprechenden Hydroxyverbindungen, aber in mäßigen Ausbeuten und erst nach dünnsschichtchromatographischer Abtrennung von Nebenprodukten.

¹²⁾ Herrn Prof. Dr. M. E. Wall sind wir für die freundliche Überlassung einer Probe des Naturstoffes dankbar.

¹³⁾ W. J. Trahanovsky und L. B. Young, J. org. Chemistry **31**, 2033 (1966).

¹⁴⁾ V. K. Grover und Y. K. Gupta, Austral. J. Chem. **23**, 757 (1970).

Es wurde bereits in der Einleitung erwähnt, daß 7-Chlor-camptothecin sehr wahrscheinlich die interessantere der beiden Verbindungen sein dürfte, zumal wenn man einfache Möglichkeiten zum Austausch des Halogenatoms gegen andere funktionelle Gruppen hat. Aus diesem Grunde sei hier noch abschließend auf ein solches Experiment eingegangen. Führt man die Spaltung der tert.-Butylestergruppen in **20** statt mit Trifluoressigsäure mit methanolischer Schwefelsäure durch, so erhält man **25**.

Es findet also unter den Bedingungen der Esterspaltung bereits Austausch des Halogenatoms statt, ein Resultat, das inzwischen auch auf andere Verbindungen dieser Serie übertragen wird.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik* sowie den *Farbwerken Hoechst* gebührt Dank für finanzielle Unterstützung und reichliche Chemikalien-spenden. Unser ganz besonderer Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, die durch ihre finanzielle Förderung das Aufgreifen dieser Problematik auf breiter Basis überhaupt erst ermöglicht hat.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR 5 bzw. dem Perkin Elmer 457 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DB-GT gemessen. Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian HA 100 aufgenommen, Tetramethylsilan diente als Locksubstanz. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen stehen in Klammern. Die Massenspektren wurden mit dem CH-5 der Firma Varian MAT bei 70 eV und bei den jeweils angegebenen Temperaturen aufgenommen. Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm), bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit der Kofler-Bank ermittelt und sind in den meisten Fällen Zersetzungspunkte. Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova im mikroanalytischen Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

2.4-Dioxo-3-äthoxycarbonyl-1.2.3.4.6.7.12.12b-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin (6a): Man versetzte 36 g des *Esters 33*) in 250 ccm Methylenchlorid mit 17 g *Malonsäure-monoäthylester*. Unter Kühlung im Eisbad wurde anschließend rasch eine Lösung von 30 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 100 ccm Methylenchlorid zugegeben. Man hielt sodann 10 Min. bei 0°, ließ dann noch 30 Min. bei Raumtemp. stehen und saugte den ausgefallenen Harnstoff ab. Die Methylenchloridlösung dampfte man i. Vak. ein, nahm in Äther auf, schüttelte die Ätherlösung zunächst mit 2*n* HCl, dann mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich mit gesätt. Natriumchloridlösung. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand (50 g) in 300 ccm absol. tert.-Butylalkohol aufgenommen und unter Stickstoff zu einer Lösung von 7 g *Kalium* in 400 ccm absol. *tert.-Butylalkohol* gegeben. Nach 1 Stde. bei Raumtemp. goß man auf Eiswasser, säuerte mit 2*n* HCl an, extrahierte mehrfach mit Äther, dampfte den Äther i. Vak. ab und erhielt 38 g (86%) eines kristallinen Rückstands, der nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 202° (Zers.) schmolz.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 289, 269, 222 m μ (qualitativ).

IR (KBr): OH, NH 3320, β -Dicarbonyl 1630/cm (breit).

NMR (DMSO-d₆): Enol τ –2.4 (1), NH –0.96 (1), arom. Protonen 2.5–3.0 (4) m, OCH₂ 5.77 (2) q, CH₃ 8.75 (3) t.

C₁₈H₁₈N₂O₄ (326.4) Ber. C 66.21 H 5.56 N 8.59 Gef. C 66.32 H 5.68 N 8.65

Kristallisierte man die Substanz aus *Methanol*, so erhielt man unter Umesterung den entsprechenden *Methylester* **6b**, der auch auf dem oben angegebenen Weg unter Verwendung von *Malonsäure-monomethylester* erhalten werden kann. Die spektroskop. Daten entsprechen denen des Äthylesters (Ausb. 85%), Schmp. 210°.

$C_{17}H_{16}N_2O_4$ (312.3) Ber. C 65.39 H 5.16 N 8.97 Gef. C 65.02 H 5.09 N 8.93

7.9.12-Trioxo-8-methoxycarbonyl-5.5b.6.7.8.9.11.12-octahydro-indolizino[1.2-b]chinolin (5): 3.0 g der *Dicarbonylverbindung* **6b** in 250 ccm Dimethylformamid versetzte man mit 4 g *Kalium-tert.-butylat*, ließ nach Belüften mit *Sauerstoff* 10 Stdn. bei Raumtemp. stehen, goß dann auf 300 ccm Eiswasser und säuerte mit konz. Salzsäure deutlich an. Den langsam sich bildenden Niederschlag saugte man nach Stehenlassen über Nacht ab, wusch mit Aceton und schließlich mit Äther. Ausb. 1.6 g (49%) **5**, das unter Zers. bei 230° schmilzt.

UV (CH_3OH): λ_{max} 245, 265, 315, 327 m μ ($\epsilon = 35200, 10000, 8700, 9260$).

IR (KBr): OH, NH 3440, β -Dicarbonyl 1630, γ -Chinolon 1530, 1580/cm.

NMR ($DMSO-d_6$): Enol $\tau -2.1$ (1), arom. Protonen 1.9 (1) d ($J = 8$ Hz), 2.3–2.8 (3) m, >CHN 4.66 (1) t ($J = 6$ Hz), CH_2N 5.6 (2) m, OCH_3 6.24 (3).

$C_{17}H_{14}N_2O_5$ (326.3) Ber. C 62.57 H 4.33 N 8.58 Gef. C 62.14 H 4.54 N 8.68

7.12-Dichlor-9-oxo-8-methoxycarbonyl-9.11-dihydro-indolizino[1.2-b]chinolin (7a): 200 mg des *Chinolons* **5** versetzte man in 5 ccm absol. Dimethylformamid unter Eiskühlung langsam mit 1 ccm frisch dest. *Thionylchlorid*. Nach 30 Min. bei Raumtemp. goß man langsam in eiskalte gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Es wurde mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann das Solvens i. Vak. abgedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Aceton und erhielt 190 mg (85%) vom Schmp. 232°.

UV (CH_3OH): λ_{max} 365, 255 m μ ($\epsilon = 22300, 29000$).

IR (KBr): CO_2R 1725, Pyridon 1620, Aromat 1530/cm.

NMR ($CDCl_3$): Chinolin $\tau 1.8-2.2$ (4) m, Pyridonproton 2.83 (1) s, CH_2N 4.80 (2) s, OCH_3 6.01 (3) s.

MS (140°): M^+ 361 ME (100%), 329 (90%), 302 (60%), 272 (20%), 237 (50%).

$C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_3$ (361.2) Ber. C 56.53 H 2.79 N 7.76 Gef. C 56.39 H 3.01 N 7.73

7.11.12-Trichlor-9-oxo-8-methoxycarbonyl-9.11-dihydro-indolizino[1.2-b]chinolin (7b): 200 mg des *Chinolons* **5** kochte man in 10 ccm *Thionylchlorid* 1 Stde. unter Rückfluß. Man dampfte i. Vak. zur Trockne, nahm in Methylenchlorid auf, schüttelte mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung. Den nach dem Abdampfen des Solvens verbleibenden Rückstand filtrierte man durch die hundertfache Menge Kieselgel, vereinigte die mit Äther eluierbaren Fraktionen und erhielt nach dem Abdampfen des Solvens 60 mg eines Substanzgemisches (DC-Analyse). Erneute Chromatographie an der hundertfachen Menge Kieselgel lieferte aus den mit Methylenchlorid/5% Benzol eluierbaren Fraktionen nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 15 mg (6%) einer dünn-schicht-chromatographisch einheitlichen kristallinen Substanz, die bei 230° unter Zers. schmolz.

UV (CH_3OH): λ_{max} 364, 350, 264, 224 (qualitativ).

IR (KBr): CO_2CH_3 1735, Pyridon 1675, 1625, Aromat 1500, 1540/cm.

NMR ($CDCl_3$): Chinolin $\tau 1.5-2.3$ (4) m, ClCH 2.75 (1) s, Pyridonproton 2.84 (1) d, OCH_3 6.02 (3) s.

MS (180°): M^+ 395 ME (100%), 359 (80%), 305 (10%), 271 (20%).

$C_{17}H_9Cl_3N_2O_3$ (395.6) Ber. C 51.58 H 2.30 N 7.08 Gef. C 51.68 H 2.24 N 7.36

7.12-Diacetoxy-9-oxo-8-methoxycarbonyl-9.11-dihydro-indolizino[1.2-b]chinolin (9): 50 mg des *Chinolons* 5 ließ man 2 Tage in einem Gemisch aus 4 ccm *Pyridin* und 4 ccm *Acetanhydrid* bei Raumtemp. stehen. Man dampfte ein und kristallisierte den Rückstand aus Aceton: 26 mg (41%) kristallines Produkt vom Zers.-P. 197–200°.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 252, 360 m μ (ϵ = 29800, 22000).

IR (CHCl₃): C=O 1730, 1775, Aromat 1560, 1660/cm.

NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.8–2.5 (4) m, Pyridonproton H_P 2.84 (1) s, H_{A'}, H_{B'} 4.84 (2) s, COCH₃ 7.65 (3) s, 7.44 (3) s, OCH₃ 6.05 (3) s.

MS (200°): M⁺ 408 ME (5%), 366 (10%), 225 (10%), 182 (40%), 105 (100%).

C₂₁H₁₆N₂O₇ Mol.-Gew. Ber. 408.095741 Gef. 408.097489

4-Oxo-2-[bis-tert.-butyloxycarbonyl-methyl]-3-äthoxycarbonyl-1.4.6.7.12.12b-hexahydro-indolo[2.3-a]chinolizin (12): 5.0 g des *Enols* 6a suspendierte man in 150 ccm Methylenchlorid und versetzte unter Kühlung mit Eiswasser langsam mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung, bis eine klare Lösung vorlag, die keine Enolreaktion mehr zeigte. Diese Lösung schüttelte man mit verd. Essigsäure, gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. nahm man den Rückstand in Äther auf, wobei 800 mg (15%) des Enoläthers 11 auskristallisierten, der einen Zers.-P. bei 248° zeigt.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 227, 291 m μ (ϵ = 22000, 18000).

IR (KBr): C=O 1695, C=C 1600, Aromat 1560/cm.

MS (160°): M⁺ 340 ME (15%), 267 (30%), 169 (55%), 143 (50%), 105 (100%).

C₁₉H₂₀N₂O₄ (340.4) Ber. C 70.57 H 5.92 N 8.23 Gef. C 70.01 H 6.01 N 8.69

Der ölige Rückstand (4.3 g, 83%) wurde zweimal mit absol. Toluol i. Vak. zur Trockne eingedampft und anschließend in 100 ccm absol. Dioxan gelöst. Gleichzeitig bereitete man aus 4 g *Malonsäure-di-tert.-butylester* und 800 mg einer Suspension von *Natriumhydrid* in Spindelöl (40%) in 200 ccm absol. Dioxan die Lösung des *Natriumsalzes* des Malonesters. Beide Lösungen wurden unter Stickstoff vereinigt und dann 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen goß man auf 500 ccm Eiswasser, dem 3 ccm Eisessig zugefügt worden waren. Nach dem Extrahieren mit Methylenchlorid wusch man mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dampfte dann das Solvens i. Vak. ab, filtrierte den Rückstand über Kieselgel und eluierte zunächst mit Petroläther das Spindelöl und dann mit Petroläther/50% Äther 4.5 g (68%) des *Triesters* 12, der nach Kristallisieren aus Äther/Petroläther bei 182° schmolz.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 288, 275 m μ (ϵ = 8180, 11380).

IR (KBr): C=O 1710, 1720, 1735, 1630, C=C 1660, NH 3360/cm.

NMR (CDCl₃): (CH₃)₃C τ 8.55 (9) s, 8.45 (9) s, CH₃ 8.60 (3) t (J = 7 Hz), OCH₂ 5.50 (2) q (J = 7 Hz), >CHN 5.05 (1) m, aromat. Protonen 2.4–3.0 (4) m, Indol-NH 1.8 (1) breit.

MS (180°): M⁺ 524 ME (100%), 481 (8%), 450 (25%), 423 (35%), 350 (30%), 323 (70%), 322 (100%), 321 (70%), 302 (33%), 294 (38%), 170 (45%), 169 (100%), 143 (32%).

C₂₉H₃₆N₂O₇ (524.3) Ber. C 66.39 H 6.92 N 5.34 Gef. C 66.32 H 7.16 N 5.43

Mol.-Gew. Ber. 524.2522 Gef. 524.2522 (massenspektroskop.)

4-Oxo-2-methoxycarbonylmethyl-3-äthoxycarbonyl-1.4.6.7.12.12b-hexahydro-indolo[2.3-a]chinolizin (13): 100 mg des *Triesters* 12 ließ man in 5 ccm *Trifluoressigsäure* 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach Abdampfen der Säure i. Vak. nahm man in Methylenchlorid auf und versetzte mit äther. *Diazomethan*-Lösung bis zur neutralen Reaktion, dampfte dann erneut

ein und kristallisierte den Rückstand aus Aceton. Das auf diese Weise in 72% Ausb. sich bildende kristalline und dünn-schichtchromatographisch einheitliche Produkt war in IR-Absorption (KBr), NMR-Spektrum, Massenspektrum und dünn-schichtchromatographischem Verhalten identisch mit einer auf anderem Wege⁸⁾ gewonnenen Probe.

9.12-Dioxo-7-[bis-tert.-butyloxycarbonyl-methyl]-8-äthoxycarbonyl-5.5b.6.9.11.12-hexahydro-indolizino[1.2-b]chinolin (15): 3.0 g des Triesters **12** in 300 ccm absol. Dimethylformamid versetzte man mit 1.5 g einer Suspension von Natriumhydrid in Spindelöl (80%). Man belüftete den Kolben mit Sauerstoff, ließ 15 Stdn. bei Raumtemp. stehen und goß dann auf eiskalte verd. Essigsäure. Nach mehrfacher Extraktion mit Methylenchlorid wurde die organische Phase mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und zur Trockne gedampft. Die Lösung des Rückstands in wenig Aceton wurde mit Äther angespritzt. Nach Aufbewahren im Eisschrank (10 Stdn.) konnten 2.3 g des kristallinen Oxydationsproduktes abgesaugt werden (75%). Aus Äthanol Zers.-P. 205°.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 238, 317, 331 m μ .

IR (KBr): C=O 1735, 1715, 1655, C=C 1620, γ -Chinolon 1530, 1580/cm.

C₂₉H₃₄N₂O₈ (538.6) Ber. C 64.67 H 6.36 N 5.21 Gef. C 64.37 H 6.37 N 5.26

4-Oxo-2-[bis-tert.-butyloxycarbonyl-methyl]-3-äthoxycarbonyl-4.6.7.12-tetrahydro-indolo-[2.3-a]chinolizin (18): Führt man die oben angegebene Oxydation mit Kalium-tert.-butylat als Protonenacceptor durch, so erhielt man nur 30% des Chinolons **15**. Aus der Mutterlauge wurde nach Chromatographie an Kieselgel aus den mit Äther eluierten Fraktionen die kristalline Verbindung **18** in einer Ausb. von 22% isoliert. Schmp. 139°.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 387, 294, 285, 260 m μ (ϵ = 28900, 9350, 9350, 16100).

IR (KBr): NH 3350, C=O 1710, 1725, 1740, Pyridon 1550, 1575, 1590, 1640/cm.

NMR (CDCl₃): NH τ 1.10 (1) breit, arom. Protonen 2.5–3.0 (4) m, Pyridonproton 3.40 (1) s, CH(CO₂R)₂ 5.31 (1) s, OCH₂ 5.61 (2) q (J = 7 Hz), CH₂CH₃ 8.60 (3) t (J = 7 Hz), C(CH₃)₃ 8.55 (18) s.

C₂₉H₃₄N₂O₇ (522.6) Ber. C 66.64 H 6.56 N 5.36 Gef. C 66.34 H 6.33 N 5.48

12-Chlor-9-oxo-7-[bis-tert.-butyloxycarbonyl-methyl]-8-äthoxycarbonyl-9.11-dihydro-indolizino[1.2-b]chinolin (17): Eine Lösung von 1.0 g des Chinolons **15** in 200 ccm absol. Dimethylformamid wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 5 ccm frisch dest. Thionylchlorid versetzt. Nach 3 Stdn. bei Raumtemp. arbeitete man auf, wie unter **7a** angegeben, und erhielt 830 mg Kristalle vom Schmp. 191° (aus Äther). Ausb. 80%.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 372, 290, 255 m μ (ϵ = 21700, 6400, 30400).

IR (KBr): C=O 1725, 1660, 1620, Aromat 1500, 1530/cm.

NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.75 (2) m, 2.2 (2) m, Pyridonproton 2.46 (1) s, CH₂N 4.77 (2) s, CH(CO₂R)₂ 5.15 (1) s, OCH₂ 5.48 (2) q (J = 7 Hz), CH₂CH₃ 8.45 (3) t (J = 7 Hz), C(CH₃)₃ 8.37 (18) s.

MS (160°): M⁺ 554 ME (22%), 498 (10%), 481 (20%), 454 (29%), 425 (82%), 398 (20%), 379 (24%), 353 (53%), 325 (100%).

C₂₉H₃₁ClN₂O₇ (554.2) Ber. C 62.87 H 5.64 N 5.06 Gef. C 62.58 H 5.75 N 5.03

Mol.-Gew. Ber. 554.1819 Gef. 554.1812 (massenspektroskop.)

Bei der Chromatographie der Mutterlauge dieses Chlorids erhielt man aus den mit Petroläther/75% Äther eluierbaren Fraktionen 18 mg des Tetrahydroproduktes **16** vom Schmp. 193° (Äther).

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 323, 295, 280 m μ (qualitativ).

IR (KBr): C=O 1730, 1665, C=C 1625, Aromat 1500, 1560/cm.

NMR (CDCl_3): Aromat. Protonen τ 1.8 (2) m, 2.2 (2) m, Ringprotonen 4.7–5.4 (5) m, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{R})_2$ 5.23 (1) s, OCH_2 5.60 (2) q ($J = 7$ Hz), CH_2CH_3 8.56 (3) t ($J = 7$ Hz), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 8.44 (9) s, 8.52 (9) s.

MS (180°): M^+ 556 ME (20%), 554 (40%), 499 (38%), 483 (51%), 425 (84%), 398 (47%), 369 (80%), 355 (87%), 354 (90%), 353 (100%), 341 (19%), 325 (65%), 203 (100%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_7$ (556.2) Ber. C 62.65 H 5.98 N 5.04 Gef. C 62.58 H 6.22 N 5.01

Mol.-Gew. 556.1976 Gef. 556.1787 (massenspektroskop.)

Unterwirft man diese Substanz den oben angegebenen Bedingungen der Halogenierung mit *Thionylchlorid*/Dimethylformamid, so wird in praktisch quantitativer Ausb. die Verbindung **17** isoliert. Dieser Übergang ist belegt durch Vergleiche der UV-, IR-, NMR-Spektren sowie durch dünn-schichtchromatographische Analyse.

In gleicher Weise setzte man den Enoläther **10** um und erhielt nach analoger Aufarbeitung in ebenfalls quantitativer Ausb. *2-Methoxy-4-oxo-3-äthoxycarbonyl-4.6.7.12-tetrahydroindolo[2.3-a]chinolizin (19)* vom Zers.-P. 187° .

UV (CH_3OH): λ_{max} 374, 221 m μ (qualitativ).

IR (KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1720, Pyridon 1520, 1610, 1640/cm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ Mol.-Gew. Ber. 338.1266 Gef. 338.1287 (massenspektroskop.)

7-Chlor-desoxy-desäthyl-camptothecin (21): Die Lösung von 450 mg des *Chlorids 17* in 50 ccm absol. Äthylenglykol-dimethyläther wurde in einer Aceton-Trockeneis-Mischung auf -70° abgekühlt. 6 ccm einer 20proz. Lösung von *Diisobutylaluminiumhydrid* gab man zu 10 ccm absol. Äthylenglykol-dimethyläther, tropfte diese Mischung unter Rühren bei -70° zur Lösung von **17** und rührte noch 1 Stde. bei dieser Temperatur. Anschließend goß man in Eiswasser, dem 2 ccm 2*n* HCl zugesetzt worden waren, neutralisierte dann mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahierte mit Methylenchlorid und wusch die Methylenchlorid-Lösung anschließend mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat verdampfte man das Solvens i. Vak. Der Rückstand erwies sich dünn-schichtchromatographisch als ein Gemisch von 2 Substanzen. Die weniger polare der beiden wurde durch präparative Schichtchromatographie abgetrennt und als der *Aldehyd 22* charakterisiert. Zers.-P. 195° .

UV (CH_3OH): λ_{max} 360, 290, 254 m μ (qualitativ).

IR (KBr): $\text{C}=\text{O}$ 1730, Pyridon 1660, 1680, Aromat 1615/cm.

NMR (CDCl_3): $\text{CH}=\text{O}$ τ -0.6 (1) s, arom. Protonen 1.75 (2) m und 2.20 (2) m, Pyridonproton 2.52 (1) s, CH_2N 4.71 (2) s, Malonatproton 5.97 (1) s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 8.50 (18) s.

MS (120°): M^+ 510 ME (1%), 454 (9%), 399 (15%), 358 (24%), 356 (100%), 340 (42%), 338 (72%), 329 (10%), 328 (10%), 312 (12%), 285 (20%).

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6$ (510.9) Ber. C 63.46 H 5.33 N 5.48 Gef. C 63.11 H 5.23 N 5.78

Der Rückstand wurde in 30 ccm tert.-Butylalkohol aufgenommen und unter Rühren langsam mit 200 mg fein pulverisiertem *Kaliumboranat* versetzt. Man rührte noch 15 Min. bei Raumtemp., goß dann in verd. Natriumcarbonat-Lösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Der nach Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand erwies sich als dünn-schichtchromatographisch einheitlich und wurde über das NMR-Spektrum als das *Carbinol 20* charakterisiert.

NMR (CDCl_3): Aromat. Protonen τ 1.8 (2) m und 2.3 (2) m, Pyridonproton 2.3 (1) s, CH_2N 4.81 (2) s, Malonatproton 5.12 (1) s, CH_2O 5.20 (2) d ($J = 6$ Hz), OH 6.15 (1) t ($J = 6$ Hz), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 8.5 (18) s.

Wegen der Schwerlöslichkeit wurde dieses *Carbinol* durch Stehenlassen in *Acetanhydrid*/*Pyridin* (12 Stdn.) bei Raumtemp. und anschließendes Eindampfen i. Vak. in das entsprechende *Acetat* übergeführt, das aus Äther/Aceton kristallisiert werden konnte. Ausb. quantitativ, Schmp. 212°.

$C_{29}H_{31}ClN_2O_7$ (554.2) Ber. C 62.84 H 5.64 N 5.06 Gef. C 62.92 H 5.62 N 5.00
Mol.-Gew. Ber. 554.1819 Gef. 554.1791

Für die Weiterreaktion wurde die Gesamtmenge des *Carbinols* in 12 ccm *Trifluoressigsäure* 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton und lieferte 210 mg (76%, bezogen auf 17) des *Lactons 21*, das sich ab 280° zersetzte.

UV (CH_3OH): λ_{max} 365, 290, 254 m μ (qualitativ).

IR (KBr): Lacton 1740, Pyridon 1660, 1630, Aromat 1500, 1560, 1600/cm.

NMR (CF_3CO_2H): Aromat. Protonen τ 1.2–2.0 (4) m, Pyridonproton 2.04 (1) s, CH_2 4.20 (2) s und 4.25 (2) s, CH_2CO 5.88 (2) s.

MS (160°): M^+ 338 ME (100%), 282 (95%).

$C_{18}H_{11}ClN_2O_3$ (338.7) Ber. C 63.83 H 3.27 N 8.27 Gef. C 63.92 H 3.19 N 8.18

9-Oxo-7-[bis-tert.-butyloxycarbonyl-methyl]-8-äthoxycarbonyl-9.11-dihydro-indolizino-[1.2-b]chinolin (17a): 100 mg des *Chlorids 17* hydrierte man in 20 ccm Methanol unter Zugabe von 50 mg *Palladium/Bariumsulfat* 25 Min. bei Raumtemp. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Solvens i. Vak. abgedampft und die Substanz aus Aceton/Äther auskristallisiert, Ausb. 82%, Schmp. 165°.

UV (CH_3OH): λ_{max} 370, 290, 255, 220 m μ (ϵ = 15800, 4400, 20900, 27000).

IR (KBr): C=O 1730, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1530/cm.

NMR ($CDCl_3$): Aromat. Protonen τ 1.7–2.45 (5) m, Pyridonproton 2.5 (1) s, CH_2N 4.84 (2) s, Malonatproton 5.22 (1) s, OCH_2 5.58 (2) q (J = 7 Hz), CH_2CH_3 8.66 (3) t (J = 7 Hz), $C(CH_3)_3$ 8.55 (18) s.

MS (140°): M^+ 520 ME (21%), 464 (15%), 420 (30%), 391 (80%), 290 (100%).

$C_{29}H_{32}N_2O_7$ (520.6) Ber. C 66.99 H 6.20 N 5.39 Gef. C 66.93 H 6.31 N 5.40

Desoxy-desäthyl-camptothecin (21a): **17a** wurde, wie unter **21** angegeben, durch Reduktion mit *Diisobutylaluminiumhydrid* und *Kaliumboranat* sowie anschließende Behandlung mit *Trifluoressigsäure* in **21a** übergeführt, Ausb. 68%, Zers.-P. 270°.

UV (CH_3OH): λ_{max} 367, 290, 255, 220 m μ (ϵ = 18200, 5900, 27000, 34000).

IR (KBr): C=O 1740, Pyridon 1660, 1610, Aromat 1565/cm.

NMR (CF_3CO_2D): Aromat. Protonen τ 1.45–2.0 (5) m, Pyridonproton 2.06 (1) s, CH_2 4.22 (2) s, 4.30 (2) s und 5.92 (2) s.

$C_{18}H_{12}N_2O_3$ (304.3) Ber. C 71.05 H 3.98 N 9.20 Gef. C 70.71 H 3.82 N 9.21

7-Chlor-desoxy-camptothecin (24): 170 mg des *Lactons 21* in 30 ccm absol. Dimethylformamid versetzte man mit 20 mg einer Suspension von *Natriumhydrid* in Spindelöl (80%). Anschließend wurde unter Stickstoff in 6 Stdn. eine Lösung von 110 mg *Äthyljodid* in 10 ccm Dimethylformamid eingetropft. Man rührte noch weitere 6 Stdn. bei Raumtemp., goß dann auf Eiswasser und neutralisierte mit 2*n* HCl. Nach Extraktion mit Methylenchlorid und Abdampfen des Solvens i. Vak. chromatographierte man den Rückstand an Kieselgel, dabei eluierte man mit Äther/30% Petroläther das Dialkylierungsprodukt *7-Chlor-15-äthyl-desoxy-camptothecin (23)* (Ausb. 15%), das sich ab 280° zersetzte.

NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.2–1.9 (4) m, Pyridonproton 2.01 (1) s, CH₂ 4.25 (2) s und 4.34 (2) s, CH₂CH₃ 7.90 (4) m, CH₂CH₃ (6) t.

MS: M⁺ 394 ME (100%), 366 (30%), 365 (30%), 351 (28%), 323 (80%), 279 (100%).

C₂₂H₁₉ClN₂O₃ (394.8) Ber. C 66.93 H 4.85 N 7.10 Gef. C 66.83 H 4.72 N 6.92

Mol.-Gew. Ber. 394.1086 Gef. 394.1116 (massenspektroskop.)

Mit Äther bzw. Äther/2% Methanol eluierte man 50 mg (27%) **24** vom Zers.-P. 280°.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 365, 290, 254 m μ (ϵ = 18300, 5200, 27200).

IR (KBr): C=O 1740, Pyridon 1620, 1665, Aromat 1500, 1560/cm.

NMR (CF₃CO₂D): Aromat. Protonen τ 1.2–1.9 (4) m, Pyridonproton 2.08 (1) s, CH₂N 4.27 (2) s, OCH₂ 4.34 (2) AB-Quartett (J = 17.5 Hz), >CHCO 6.05 (1) t, CH₂CH₃ 7.81 (2) p, CH₂CH₃ 8.86 (3) t.

MS (180°): M⁺ 366 (100%), 324 (50%), 296 (75%).

C₂₀H₁₅ClN₂O₃·H₂O (384.8) Ber. C 62.43 H 4.45 N 7.28 Gef. C 61.88 H 4.06 N 7.06

Desoxycamptothecin (24a): Wie vorstehend alkylierte man 80 mg **21a** und erhielt in einer Ausb. von 20% **24a**, das sich im UV-, Massen- und NMR-Spektrum sowie dünnschichtchromatographischen Verhalten als identisch erwies mit einem durch Reduktion mit Zink und Eisessig⁶⁾ aus natürlichem Camptothecin darstellbaren Präparat.

C₂₀H₁₆N₂O₃ Mol.-Gew. Ber. 332.1161 Gef. 332.1160 (massenspektroskop.)

7-Chlor-camptothecin (2): 30 mg der *Desoxyverbindung* **24** versetzte man in 10 ccm Dimethylformamid mit 50 mg CuCl₂ und einem Tropfen wäßr. Dimethylamin-Lösung (40proz.). Bei Raumtemp. wurde 3 Stdn. Sauerstoff durch die Lösung geleitet, dann in Wasser eingegossen und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert. Man extrahierte mit Methylenchlorid, dampfte das Solvens i. Vak. ab und kristallisierte den Rückstand aus Methylenchlorid/Methanol. Ausb. 30 mg (95%), Zers.-P. 270°.

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 365, 290, 254 m μ (qualitativ).

IR (KBr): C=O 1750, Pyridon 1610, 1660, Aromat 1500, 1560/cm.

NMR (CF₃CO₂D): Aromat. Protonen τ 1.3 (1) d, 1.5–1.9 (4) m, CH₂N 4.22 (2) s, CH₂O 4.25 (2) AB-Quartett (J = 17.5 Hz), CH₂CH₃ 7.93 (2) q (J = 6.5 Hz), CH₂CH₃ 8.90 (3) t (J = 6.5 Hz).

MS (220°): M⁺ 382 ME (100%), 353 (30%), 338 (30%), 325 (25%), 309 (21%), 282 (32%), 253 (22%).

C₂₀H₁₅ClN₂O₄ Mol.-Gew. Ber. 382.0720 Gef. 383.0742 (massenspektroskop.)

Auf die gleiche Weise gewann man aus *Desoxycamptothecin (24a)* in praktisch quantitativer Ausb. *Camptothecin (1)*, das sich im UV-, Massen- und NMR-Spektrum sowie im dünnschichtchromatographischen Verhalten als identisch erwies mit einer von Prof. M. E. Wall zur Verfügung gestellten Probe.

Hydrierte man 15 mg *7-Chlor-camptothecin* nach Zusatz einer vorhydrierten Suspension von 20 mg Pd/Bariumsulfat-Katalysator in 100 ccm Methanol/Essigsäure-methylester (1 : 1) 2.5 Stdn. bei Raumtemp., so konnten nach Filtrieren und Abdampfen des Solvens i. Vak. aus Methylenchlorid/Methanol 10 mg (73%) kristallines *Camptothecin* gewonnen werden, das ebenfalls in den oben angegebenen Eigenschaften Identität mit natürlichem Produkt zeigte.

12-Methoxy-9-oxo-8-methoxymethyl-7-methoxycarbonylmethyl-9,11-dihydro-indolizino-[1,2-b]chinolin (25): 50 mg des *Carbinols* **20** löste man in einer Mischung von 10 ccm Me-

thanol und 1 ccm konz. Schwefelsäure und erhitze 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abkühlen goß man in Natriumcarbonat-Lösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wurde mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. verdampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Aceton und erhielt 30 mg (83 %) **25** vom Schmp. 194° (Zers.).

UV (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ 356, 255 m μ (qualitativ).

IR (KBr): C=O 1740, Pyridon 1605, 1660, Aromat 1505, 1540, 1570/cm.

NMR (CDCl₃): Aromat. Protonen τ 1.8–2.0 (2) m, 2.2–2.6 (2) m, Pyridonproton 2.84 (1) s, CH₂N 4.57 (2) s, CH₂O 5.38 (2) s, CH₂CO 6.21 (2) s, OCH₃ 5.69 (3) s, 6.31 (3) s, 6.63 (3) s.

MS (140°): M⁺ 380 ME (50 %), 366 (65 %), 341 (100 %), 334 (43 %), 322 (41 %), 308 (60 %), 292 (44 %), 277 (44 %).

C₂₁H₂₀N₂O₅ Mol.-Gew. Ber. 380.1372 Gef. 380.1364 (massenspektroskop.)

[62/72]