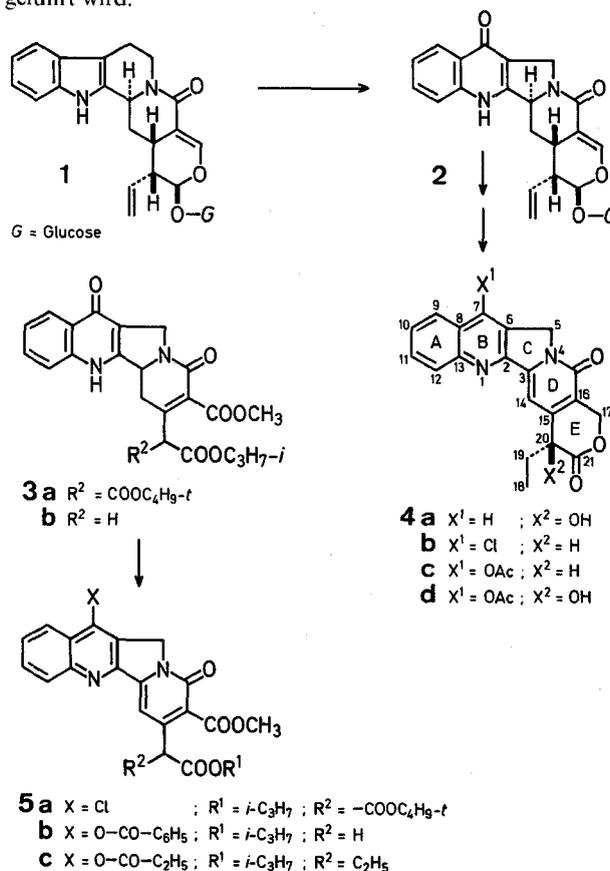


Die Synthese von 7-Acetoxycamptothecin

H. W. OHLENDORF, R. STRANGHÖNER, E. WINTERFELDT

Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität Hannover, Schneiderberg 1 B, D-3000 Hannover

Hutchinsons Experimente¹ zur Biogenese des Camptothecins (**4a**) haben gezeigt, daß ausgehend vom Isovincosid-lactam (**1**) sehr wahrscheinlich das Chinolon **2** bzw. Derivate dieses Chinolons biogenetische Intermediate auf dem Weg zum Camptothecin sind. Bei unserer biogenese-orientierten Totalsynthese^{2,3} haben wir diese Chinolon-Bildung bereits ausgenutzt, dann jedoch zur weiteren Überführung in Camptothecin das Chinolon **3a** in das Chlorochinolin **5a** bzw. **5b** umgewandelt, das dann durch partielle Reduktion des Methylesters in das 7-Chlorodeoxycamptothecin (**4b**) übergeführt wird.



Zur Bereitung von Verbindungen mit O-Funktion an C-7 bieten sich zwei Wege an: Schutz und Erhaltung der bei der Autoxidation eingeführten Chinolon-Gruppierung (s. **3**) bis zur Beendigung der Synthese, oder nucleophile Verdrängung des Halogen-Atoms aus dem gut zugänglichen 7-Chlorodeoxycamptothecin (**4b**). Beide Wege wurden experimentell bearbeitet, aus Löslichkeitsgründen entschieden wir uns für die Synthese der 7-Acetoxy-Verbindung **4c**; für das entsprechende Chinolon waren nämlich angesichts der Schwerlöslichkeit des Camptothecins erhebliche Löslichkeits-

probleme zu erwarten. Außerdem sollte **4c** glatt mit der von uns beschriebenen Autoxidationstechnik² in 7-Acetoxy-camptothecin (**4d**) überführbar sein.

Zur Durchführung des ersten Weges wurde der Triester **3a** durch Stehenlassen in Trifluoroessigsäure bei Raumtemperatur (1 h) in 87%iger Ausbeute unter Ester-Spaltung und Decarboxylierung in den Diester **3b** übergeführt. Behandlung mit Benzoylchlorid in wasserfreiem Dimethylformamid, dem anschließend eine Lösung von Thionylchlorid in Dichlormethan zugefügt wird, lieferte unter Benzoylierung und Dehydrierung das Benzoat **5b**. Die Alkylierung mit Äthyljodid nach Deprotonierung mit Natriumhydrid gibt die äthylsubstituierte Verbindung **5c** jedoch in so schlechten und schwankenden Ausbeuten, daß dieser Weg präparativ nicht brauchbar ist.

Einfacher und erfolgreicher verläuft die Chlorid-Verdrängung beim Lacton **4b**³, das mit Kalium-acetat in Eisessig bei 150° im Bombenrohr und anschließender Rücklactonisierung mit Säure und Acetanhydrid glatt in das Chinolin-acetat **4c** übergeht. (Auch bei Verwendung von Kronenäthern läßt sich bei tieferen Temperaturen keine Verdrängung erreichen).

Die spektroskopischen Daten der Verbindung **4c** lassen keinen Zweifel an ihrer Struktur. Die übliche Autoxidation⁴ führt in hoher Ausbeute zu 7-Acetoxy-camptothecin (**4d**). Milde Hydrolyse liefert eine extrem polare und schwerlösliche Verbindung, in der wir das korrespondierende Chinolon vermuten, die pH-Abhängigkeit des U.V.-Spektrums steht damit im Einklang. Auch anschließende Säurebehandlung der Verbindung (Relactonisierung) ändert die Polarität nicht.

12-Benzoyloxy-7-isopropoxy-carbonylmethyl-8-methoxycarbonyl-9-oxo-9,11-dihydroindolizino[1,2-b]chinolin (**5b**):

Zu einer Lösung des 9,12-Dioxo-5,5b,6,9,11,12-hexahydro-Derivates **3b** (150 mg) in wasserfreiem Dimethylformamid (5 ml) gibt man frisch destilliertes Benzoylchlorid (100 mg) und läßt das Gemisch über Nacht stehen. Anschließend versetzt man mit einer Mischung von Thionylchlorid (1 ml), Dimethylformamid (5 ml) und Dichlormethan (100 ml). Nach 1 h bei Raumtemperatur gießt man das Reaktionsgemisch in eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (500 ml) und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt und eingedampft und der Rückstand schnell auf eine Säule mit Kieselgel gegeben. Elution mit Äther bzw. Äther/Aceton (10:1) liefert das Benzoat **5b**; Ausbeute: 110 mg (58%); F: 185° (Zers.).

C₂₉H₂₄N₂O₇ ber. C 67.97 H 4.72 N 5.47
(512.5) gef. 67.30 4.68 5.87

M.S. (200°): *m/e* = 512 (M⁺, 1%), 424 (100), 334 (74).

U.V. (Methanol): λ_{\max} = 370, 310, 287, 253, 247, 220 nm.

I.R. (KBr): ν_{\max} = 1730 (Ester); 1655, 1615 cm⁻¹ (Pyridon).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.4–7.4 (9H_{arom}); 5.18 (s, 2H, N—CH₂); 5.3–4.9 [m, 1H, —CH(CH₃)₂]; 3.92 (s, 3H, Ester-CH₃); 3.78 (s, 2H, —CH₂—COOR); 1.25 ppm [d, 6H, —CH(CH₃)₂, *J* = 6 Hz].

7-Acetoxydeoxycamptothecin (**4c**) aus 7-Chlordeoxycamptothecin (**4b**):

Man sättigt Eisessig (3 ml) bei Raumtemperatur mit trockenem Kalium-acetat und suspendiert in dieser Lösung die Chlor-Verbindung **4b** (20 mg). Die Suspension wird im Bombenrohr 60 min auf 150° erhitzt und nach dem Abkühlen in Wasser gegeben. Die Mischung wird ausgiebig mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend zur Trockne eingedampft. Das polare, schwerlösliche Rohprodukt wird in Trifluoroessigsäure aufgenommen und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man

Acetanhydrid (3 ml) zu, läßt das Gemisch eine Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft es zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Äther/Methanol (20:1) über Kieselgel chromatographiert; Ausbeute: 10 mg (47%, bezogen auf **4b**) sauberes Acetat **4c**; F: Zers. ab 190°.

C₂₂H₁₈N₂O₅ (390.4)

M.S. (210°): *m/e* = 390 (M⁺, 100%), 347 (80), 320 (20).

U.V. (Methanol): λ_{\max} = 355, 300, 250 nm.

I.R. (KBr): ν_{\max} = 1779 (O-Acetat); 1740 (Lacton-C=O); 1660, 1610 cm⁻¹ (Pyridon).

¹H-N.M.R. (F₃C—COOD): δ = 8.7 (m, 2H_{arom}); 8.2 (m, 2H_{arom}); 7.86 (s, 1H, H-14); 5.8 (m, 4H, —CH₂—O—, —CH₂—N); 4.0 (m, 1H, H-20); 2.25 (s, 3H, O—CO—CH₃); 2.2 (m, 1H, —CH₂—CH₃); 1.1 (t, 3H, —CH₂—CH₃, *J* = 8 Hz).

7-Acetoxy-camptothecin (**4d**):

Die Autoxidation des Acetats **4c** (10 mg) wird nach der in Lit.² angegebenen allgemeinen Vorschrift durchgeführt, jedoch mit abgeänderter Aufarbeitung. Hierbei wird die erhaltene Reaktionslösung in eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mit Äther extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Präparative Dünnschicht-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Dichlormethan/10% Methanol als Eluierungsmittel liefert das saubere Produkt **4d**; Ausbeute: 10 mg (96%).

C₂₂H₁₈N₂O₆ (406.4)

M.S. (245°): *m/e* = 406 (M⁺, 100%), 364 (60), 339 (50).

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): δ = 8.3 (m, 2H_{arom}); 8.0 (m, 2H_{arom}); 7.72 (s, 1H, H-14); 5.4 (m, 4H, —CH₂—O—, —CH₂—N); 1.88 (q, 2H, —CH₂—CH₃, *J* = 7 Hz); 0.88 ppm (t, 3H, —CH₂—CH₃, *J* = 7 Hz); —O—CO—CH₃-Protonen im Bereich der DMSO-Resonanz.

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Dr. H. H. Inhoffen zum siebzigsten Geburtstag gewidmet.

Eingang: 14. Juli 1976

¹ C. R. Hutchinson, G. J. O'Loughlin, R. T. Brown, S. B. Fraser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 928.

² M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **105**, 2126 (1972).

³ K. Krohn, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **108**, 3030 (1975).

⁴ K. Krohn, H. W. Ohlendorf, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **109**, 1389 (1976).