



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002501**

Nederland

⑱ NL

- ⑤4 **Nieuwe 1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]indool derivaten, alsmede werkwijzen ter bereiding ervan.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D487/04.
- ⑦1 Aanvrager: Omnium Chimique Société Anonyme te Louvain-La-Neuve, België.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8002501.
- ②2 Ingediend 29 april 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 30 april 1979.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 34792 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 3 november 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.O.29.021

Nieuwe 1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]indool derivaten,
alsmede werkwijzen ter bereiding ervan.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe
 1.2.3.4.5.6-hexahydroazepine-[4.5-b]indool derivaten, die geschikt
 zijn als tussenprodukten voor de synthese van vincadifformine en
 soortgelijke polycyclische derivaten.

5 Deze nieuwe tussenprodukten beantwoorden aan de algemene
 formule 15, waarin R_1 en R_2 waterstofatomen of hydroxy-, acyloxy-,
 carbamaat-, alkoxy-, alkyl- of halogeengroepen of een combinatie
 van deze substituenten voorstellen, R_5 waterstof of een alkylgroep
 met 1 tot 7 koolstofatomen voorstelt, R waterstof of een benzylgroep
 10 voorstelt, één van de groepen R_7 en R_8 waterstof of een carbalkoxy-
 groep, waarvan het alkoxydeel 1 tot 7 koolstofatomen bevat, voor-
 stelt, met uitzondering van de verbindingen waarvoor $R_1=R_2=R_5=H$,
 een van de groepen R_7 of R_8 een waterstofatoom en de andere een
 carbomethoxygroep voorstelt.

15 De verbindingen bereid uit de genoemde tussenprodukten hebben
 de algemene formule 1,

- | | | | | | |
|-------|-----------------|-----------------|----------------------------------|--|------------------------|
| 1a | $R_1=R_2=R_5=H$ | $R_3=CH_2CH_3$ | $A = -(CH_2)_3-$ | $R_4=CH_3$ | |
| 1b | $R_1=11-OCH_3$ | $R_2=H$ | $R_3=CH_2-CH_3$ | $R_4=CH_3$ | $R_5=H$ $A=-(CH_2)_3-$ |
| 1c | $R_1=R_2=R_5=H$ | $R_3=CH_2-CH_3$ | $R_4=CH_3$ | $A = -CH_2-CH(OH)-CH_2-$ | |
| 20 1d | $R_1=R_2=R_5=H$ | $R_3=CH_2-CH_3$ | $R_4=CH_3$ | $\text{N-A} = \text{N-CH}(CH_2OH)-CH_2-$ | |
| 1e | $R_1=R_2=R_5=H$ | $R_3=H$ | $R_4=CH_3$ | $A = -CH_2CH(CH_2-CH_3)-CH_2-$ | |
| 1f | $R_1=R_2=R_5=H$ | $R_4=CH_3$ | $A = -CH_2-COH(CH_2-CH_3)-CH_2-$ | | |
| 1g | $R_1=10-Cl$ | $R_2=R_5=H$ | $R_3=CH_2-CH_3$ | $R_4=CH_3$ | $A = -(CH_2)_3-$ |
| 1h | $R_1=10-Br$ | $R_2=R_5=H$ | $R_3=CH_2-CH_3$ | $R_4=CH_3$ | $A = -(CH_2)_3-$ |
| 25 1i | $R_1=10-OCH_3$ | $R_2=R_5=H$ | $R_3=CH_2-CH_3$ | $R_4=CH_3$ | $A = -(CH_2)_3-$ |

In de voorafgaande algemene formule zijn R_1 en R_2 gelijk of
 verschillend en worden gekozen uit de groep bestaande uit water-
 stof, hydroxy, acyloxy, carbamaat, halogeen, alkoxy of alkyl met
 een klein aantal koolstofatomen, stellen R_3 , R_4 en R_5 alkyl met
 30 een klein aantal koolstofatomen of waterstof of een combinatie
 van deze groepen voor, stelt A een al of niet verzadigde alkyl-
 keten voor die 1 tot 7 koolstofatomen bevat en die gesubstitueerd
 kan zijn met een of meer alkyl-, hydroxy- of hydroxyalkylgroepen.

De uitdrukking "alkyl met een klein aantal koolstofatomen"
 35 heeft betrekking op al of niet vertakte verzadigde koolwaterstof-
 groepen, die 1 tot 7 koolstofatomen bevatten.

8002501

Voorbeelden van verbindingen, die bereid worden volgens de onderhavige uitvinding zijn de verbindingen met de formules 1a tot 1i, zoals hiervoor gedefinieerd.

De nummering van het vincadiformine en derivaten ervan heeft
5 plaats volgens Le Men en Taylor, *Experientia* 21, (1965) 508.

Het vincadiformine met de formule 1a is een alkaloid, dat de grondstof is voor de bereiding van alkaloiden van de vincaminegroep, zoals beschreven in de Belgische octrooijschriften 772.005 en 848.475.

10 Het vincamine en bepaalde derivaten ervan zijn bekende alkaloiden, die gebruikt worden voor de therapie van de mens, zoals psychotrope geneesmiddelen met een grote doelmatigheid en hebben betrekkelijk geringe toxiciteit.

Bovendien is aangetoond, dat de omlegging van het vincadiformine, die leidt tot het vincamine, kan worden toegepast bij
15 een groot aantal andere soortgelijke derivaten voor het verschaffen van verbindingen, die op vincamine lijken (Franse octrooiaanvragen 76.22.335 en 76.22.275, Belgisch octrooijschrift 816.692 en Amerikaanse octrooiaanvraag 968.147 van 11 december 1978).

20 Bijvoorbeeld zijn 10-broomvincamine en 10-broomvincamon verbindingen, die beter zijn dan vincamine, wanneer men deze toepast bij de hypoxische anoxyproef bij de muis. Deze verbindingen kunnen gemakkelijk verkregen worden uit het overeenkomstige 10-broomvincadiformine.

25 Drie totale synthesesmethoden voor het vincadiformine zijn reeds in de literatuur beschreven door J. Kutney c.s., *J.Amer.Chem. Soc.* 90 (1968) 3891, door J.V.Laronze c.s. *Tetrahedron Letters* 491 (1974) en door M.E. Kuehne *Journal of Organic Chemistry* 43, (1978) 4705.

30 Het 11-methoxyvincadiformine (ervinceine) met formule 1b is een alkaloid, dat in *Vinca Erecta* bestaat, beschreven door D. A. Rakhimov, V.M. Malikov, M.R. Yagudaev en S.N. Yunusov (*Khim, priir. Soedin.* 226, 1970).

De alkylering van het ervinceine geeft het overeenkomstige
35 N(a)methyl derivaat. Een enantiomeer van deze verbinding, verkregen door afbraak van het vindoline, is onlangs omgezet tot vindoline, het indolinedeel van het oncolytische alkaloid "dimeer" vincaleucoblastine (J.P. Kutney c.s. *J.Am.Chem.Soc.* 100 (1978) 4220.

Het pseudo-vincadiformine met formule 1e is een alkaloid
40 dat optreedt in een verschillend apocynaceum en dat verkregen is

8002501

door semi-synthese (J.P. Kutney, E. Piers en R.T. Brown, J.Am.Chem. Soc. 92, (1970) 1700.

Het pandoline met formule 1f kan verkregen worden uit bepaalde planten van de Pandaca-soort (M.Zeches, M.M. Debray, G. Ledouble, L.Lemen-Olivier en J.Le Men Phytochemistry 14 (1975), 1122. Men heeft geen totale synthese van dit zeldzame alkaloid beschreven.

Verschillende 1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]-indolen zijn in de literatuur vermeld (Nederlandse octrooiaanvraag 65.15701, Frans octrooischrift 1.524.830 - J.B. Hester c.s. (J.Med.Chem. 11 (1968), 101.

Bepaalde derivaten hebben belangwekkende farmacologische eigenschappen, meer in het bijzonder inwerkend op het centrale zenuwstelsel.

De onderhavige uitvinding beoogt het vincamine en verwante polycyclische verbindingen te verkrijgen met verhoogde rendementen, terwijl het aantal tussenstadia verminderd wordt en goedkope reactiecomponenten worden gebruikt.

De uitvinding kan meer in het bijzonder onderscheiden worden door het feit, dat in een eerste trap een tetrahydro- β -carboline (verbinding met formule 2), wanneer dit behandeld wordt met benzoylchloride, een 2-benzoyl-1.2.3.4-tetrahydro-9H-pyrido-[3.4-b]-indool met formule 3 geeft.

- | | | | |
|--------|----------------|--------------|--------------|
| 2 a | $R_1=R_2=R=H$ | | |
| b | $R_1=11-OCH_3$ | $R_2=R=H$ | |
| 25 3 a | $R_1=R_2=R=H$ | $R=CO\phi$ | |
| b | $R_1=11-OCH_3$ | $R_2=H$ | $R=CO\phi$ |
| 4 a | $R_1=R_2=R=H$ | $R=CH_2\phi$ | |
| b | $R_1=11-OCH_3$ | $R_2=H$ | $R=CH_2\phi$ |

waarbij R_1 en R_2 de hiervoor vermelde betekenissen bezitten en ϕ een fenylgroep voorstelt.

In een tweede trap geeft de reductie van de verbinding met de formule 3 met een reductiemiddel zoals lithiaaluminiumhydride (LAH) in tetrahydrofuran (THF) het overeenkomstige 2-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-9H-pyrido-[3.4-b]indool met formule 4.

Andere beschermende groepen, zoals een p-halogeënbenzyl- of benzhydrylgroep, kunnen eveneens worden gebruikt voor de bescherming van N- β van het β -carboline met formule 2.

In een derde trap wordt het derivaat met formule 4 omgezet door inwerking van tert.butylhypochloriet of een analoog chloreringsmiddel tot een chloorindoline met formule 5, dat onmiddellijk behan-

8002501

deld wordt met een dialkylthallium of natriummalonaat of een analoge verbinding, bij voorkeur tert.butylmethylthalliummalonaat voor het geven van een 3-benzyl-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]indool-5.5-di(alkylcarboxylaat) derivaat met formule 6

- 5 6a - 6f $R_5 = H$
 6a $R_1 = R_2 = H$; $R_4 = CH_3$; $R_4' = \text{tert. butyl}$
 6b $R_1 = 8-OCH_3$; $R_2 = H$; $R_4 = R_4' = CH_3$
 6c $R_1 = R_2 = H$; $R_4 = R_4' = CH_3$
 6d $R_1 = H$; $R_2 = 9-OCH_3$; $R_4 = R_4' = CH_3$
 10 6e $R_1 = H$; $R_2 = 9-Cl$; $R_4 = R_4' = CH_3$
 6f $R_1 = H$; $R_2 = 9-Br$; $R_4 = R_4' = CH_3$

waarin $R_5 = H$ en R_1 , R_2 en R_4 de hiervoor vermelde betekenissen bezitten. R_4' is een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen, bijvoorbeeld een methyl-, ethyl- of tert.butylgroep.

- 15 Voor deze condensatie kan men elk oplosmiddel, dat onder de reactie-omstandigheden inert is, toepassen. Benzeen en tolueen zijn in het bijzonder voor dit gebruik geschikt en praktisch. De verbinding met formule 6 kan verkregen worden uit het overeenkomstige γ -carboline met formule 10 zoals beschreven in de Amerikaanse octrooiaanvraag 936.454 van 24 augustus 1978.

De verbinding met formule 10 wordt gechlloreerd en gecondenseerd met dialkylnatrium of thalliummalonaat of dergelijke, onder toepassing van dezelfde methode als bij de verbinding met formule 5.

- De uitgangsverbinding met formule 10 kan doelmatig bijvoorbeeld 25 beeld bereid worden uit het goedkope N-benzylpiperidon met formule 11 via een N-benzylpiperidonfenylhydrazon met de algemene formule 12.

- Desgewenst kan de verbinding met formule 6 ($R_5 = H$) aan het stikstofatoom α -gealkyleerd worden onder toepassing van bekende 30 bereidingswijzen voor de alkylering van indolderivaten (J. Med. Chemistry 11, (1968) 101, waarbij verbindingen met formule 6 verkregen worden, waarin R_5 een alkylgroep met een klein aantal koolstofatomen voorstelt.

- In een vierde trap wordt de verbinding met formule 6 partieel 35 gedecarbalkoxyleerd tot een 3-benzyl-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]-indool-5-alkylcarboxylaat met formule 7.

- In het geval bijvoorbeeld van een tert.butylmethyldicarboxylaat wordt deze omzetting het beste uitgevoerd met behulp van trifluorazijnzuuranhydride of trifluorazijnzuur. In het geval van het overeenkomstige dimethylderivaat wordt de monodecarbomethoxylering 40

8002501

uitgevoerd met lithiumchloride in dimethylformamide.

In een vijfde trap wordt het derivaat met formule 7 gehydrogeneerd bij aanwezigheid van een katalysator, zoals palladium op kool(5 %) voor het verwijderen van de beschermende benzylgroep, 5 waardoor een 1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]-indool-5-alkylcarboxylaat met de algemene formule 7 verkregen wordt, waarin R_5 waterstof voorstelt.

Verbinding met formule 13.

- | | | |
|-------|-----------------|----------------------------|
| 7 | $R=CH_2\phi$; | $R_5=H$ |
| 10 7a | $R_1=R_2=H$; | $R_4=CH_3$ |
| 7b | $R_1=8-OCH_3$; | $R_2=H$; $R_4=CH_3$ |
| 7c | $R_1=H$; | $R_2=9-OCH_3$; $R_4=CH_3$ |
| 7d | $R_1=H$; | $R_2=9-Cl$; $R_4=CH_3$ |
| 7f | $R_1=H$; | $R_2=9-Br$; $R_4=CH_3$ |
| 15 8 | $R=H$; | $R_5=H$ |
| 8a | $R_1=R_2=H$; | $R_4=CH_3$ |
| 8b | $R_1=8-OCH_3$; | $R_2=H$; $R_4=CH_3$ |
| 8c | $R_1=H$; | $R_2=9-OCH_3$; $R_4=CH_3$ |
| 20 8d | $R_1=H$; | $R_2=9-Cl$; $R_4=CH_3$ |
| 8f | $R_1=H$; | $R_2=9-Br$; $R_4=CH_3$. |

Volgens een variant van de uitvinding kan de verbinding met formule 6 gehydrogeneerd worden bij aanwezigheid van 5 % palladium op kool voor het verschaffen van een 1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-25 [4.5.-b]-indool-5.5-dialkyldicarboxylaat met formule 14 (14a, $R_1=R_2=R_5=H$, $R_4=R_4'=CH_3$), die vervolgens partieel gedecarbalkoxy-leerd wordt tot de verbinding met formule 8 en behandeld zoals hierna beschreven of die kan worden omgezet tot vincadiformine of een van de derivaten ervan met formule 1 volgens de werkwijze be-30 schreven in de Amerikaanse octrooiaanvraag 936.454, reeds hiervoor vermeld.

Het derivaat met formule 7 of 8 kan worden gecondenseerd met een functionele groepen bevattend aldehyde met formule 9 voor het geven van het vincadiformine of een verwant derivaat met formule 1.

35 Onder een functionele groepen bevattend aldehyde verstaat men een aldehyde, waarvan een overeenkomstig tertiair enamine-derivaat aan het stikstofatoom intramoleculair kan worden gealkyleerd voor het vormen van een enammoniumzout.

Voorbeelden van dit type zijn de halogeen-, aryl-, alkylsulfoxy- of epoxyaldehyden met 3 tot 14 koolstofatomen. Voorbeelden

8002501

van deze aldehyden zijn de verbindingen met de formules 9a, 9b, 9c, 9d en 9e (MesO = mesyloxy).

Supplementair met een hydroxylgroep gesubstitueerde aldehyden kunnen gebruikt worden in de equivalente gehemiacetalyseerde vorm
5 zoals 9f.

Voorbeeld I

3-benzyl-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]-indool-5.5-tert.butyl-methyldicarboxylaat (6a)

Men bereidt chloorindolenine (5a) door oplossing van 3,522 g
10 (13,44 mmol) N-benzylamine (4a) in 100 ml droge benzeen en door koeling tot 5°C. Het N-benzylamine (4a) wordt bereid zoals beschreven door Kuehne, J.Org.Chem.43, (1978) 4705.

Aan de geroerde gekoelde oplossing voegt men 1,16 g (10 mmol, 1,6 ml) droog triethylamine toe, waarna druppelsgewijze 1,458 g
15 (13,44 mmol, 1,6 ml) tert.butylhypochloriet worden toegevoegd.

Men houdt het reactiemengsel in een ijsbad gedurende 90 minuten, waarna men het in 20 ml water van 0°C giet.

Men scheidt de benzeenlaag af en droogt deze met natriumsulfaat. Men filtreert de oplossing en men vermindert het volume
20 met de helft door verdamping onder verminderde druk. Men voegt droge benzeen toe tot een totaal volume van ongeveer 100 ml, daarna voegt men 5,28 g (14 mmol) tert.butylmethylthalliummalonaat toe en men kookt de geroerde oplossing gedurende 36 uren onder terugvloeikoeling. Men koelt het reactiemengsel tot omgevingstempera-
25 tuur en men filtreert door glasvezelpapier. Men verwijdert het oplosmiddel en men adsorbeert het residu over silicagel (20 g, Woelm Act III voor droge kolomchromatografie). Men brengt het ge-adsorbeerde produkt boven in een droge silicagelkolom van ongeveer
15 cm x 4 cm en men elueert met dichloormethaan.

30 Men verwijdert de eerste 20 ml en men wint het produkt in de volgende 150 ml (3,69 g, 63,3 %), dat men uit water bevattende methanol herkristalliseert.

Smpt.: 118-120°C

IR (CHCl₃) : 3460, 3440, 3080, 3050, 3020, 2995, 2975, 2940, 2820, 1730, 1610, 1445, 1365, 1250, 1150, 1025, 840, 695 cm⁻¹
35

NMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 2,82 (bs, 4 H), 3,60 (s, 2 H), 3,66 (s, 3H), 3,76 (s, 2 H), 6,84-7,4 (m, 9 H) 8,36 (bs, 1 H)

Massaspectrum (80eV) m/e rel. intensiteit 434 (7), 334 (30),
40 216 (57), 156 (57), 91 (68), 59 (78), 56 (76),

8002501

44 (81), 41 (78), 40 (100).

Analyse : berekend voor $C_{26}H_{30}N_2O_4$

C, 71,86 ; H, 6,96 ; N, 6,45

gevonden 71,97 ; 7,03 ; 6,16.

- 5 Op soortgelijke wijze verkrijgt men de overeenkomstige derivaten van diethyl- en dimethylazepinoindool (smeltpunten respectievelijk 145°C en 166-168°C) door condensatie van diethyl- of dimethylthalliummalonaat met benzylamine (5).

Voorbeeld II

- 10 3-benzyl-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]-indool-5-methyl-carboxylaat (7a).

a) uit de tert.butylmethyldiester (6a).

- Men lost 1,890 g (4,35 mmol) tert.butylester (6a) op in 80 ml 1.2-dichloorethaan en men leidt stikstof door het systeem. Men voegt
15 1,6 ml trifluorazijnzuuranhydride toe via een injectiespuit door een rubber septum. Men roert de oplossing 3,5 uren bij koken onder terugvloeiakoeling. Men giet het warme reactiemengsel in 100 ml van een koude verzadigde oplossing van natriumcarbonaat in water. Men scheidt de lagen en men extraheert de water bevattende fase met
20 50 ml dichloorethaan. Men wast de gecombineerde organische fasen met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat en men filtreert door een fasen scheider papier met watervrij kaliumcarbonaat. De filtratie en de verdamping van het oplosmiddel geven een bruine olie, die wordt samengewreven met ethylacetaat/heptaan voor
25 het teweeg brengen van de kristallisatie.

Men wint de vuilwitte vaste stof in twee porties, die 1,219 g (84 %) van het gewenste gedecarboxyleerde amine met formule 7 geeft. Men kristalliseert de verbindingen tweemaal uit water bevattende ethanol voor analysedoeleinden.

- 30 Smpt. : 135-135,5°C

IR ($CHCl_3$) : 3480, 3075, 3045, 2940, 2840, 1740, 1600, 1500, 1460, 1435, 1350, 1275, 1230, 1220, 1200, 1163, 1026 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$) δ 2,94 (bs, 4 H), 3,24 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 6,97-7,7 (m, 9 H),
35 8,68 (bs, 1 H)

Massaspectrum (80 eV) m/e (rel. intensiteit) 334 (M^+ , 37), 216 (100), 156 (61), 91 (49), 42 (32)

Analyse : berekend voor $C_{21}H_{22}N_2O_2$

C, 75,42 ; H, 6,63 ; N, 8,38

- 40 gevonden 75,63 ; 6,90 ; 8,41

8002501

b) uit de dimethyldiester (6c).

Men lost 9,3 g (24 mmol) van de diester 6c, 1,3 g (30 mmol) lithiumchloride en 620 mg (34 mmol) water op in 20 ml water vrije dimethylformamide onder stikstof en men brengt de geroerde oplossing gedurende 1 uur in een tot 160-165°C voorverhit oliebad. De oplossing wordt onmiddellijk troebel en begint CO₂ vrij te maken. Na afkoeling giet men het reactiemengsel in 400 ml water onder krachtig roeren. De gomachtige vaste stof, die ontstaat, wordt door filtratie door glaswol gewonnen, wordt opgelost in dichloormethaan en met magnesiumsulfaat gedroogd. Na concentratie van de oplossing zuivert men het produkt door kolomchromatografie over silicagel en men elueert met dichloormethaan. Dit geeft een vaste stof, die wordt herkristalliseerd met hexaan, waarbij de verbinding met formule 7a verkregen wordt, die identiek is aan het voorafgaande produkt (6,6 g, 83 %).

Voorbeeld III

1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]-indool-5.5-methyl-tert.butylcarboxylaat (14 : R₁=R₂=H; R₄=CH₃; R₄'= t.butyl).

Men hydrogeneert een oplossing van 202 mg (0,465 mmol) N-benzylamine (6a) in 7,5 ml droog azijnzuur onder een waterstofdruk van 98,0665 kPa met 22 mg katalysator (5 % palladium op kool) gedurende 90 minuten. Men filtreert de katalysator en men wast met warme methanol. Men verwijdert het oplosmiddel uit het filtraat door verdamping, waarbij een lichtgele olie achterblijft, die men oplost in 50 ml dichloormethaan. Men koelt de oplossing tot 0°C, men voegt 25 ml 10-procents natriumhydroxide toe en men roert de oplossing krachtig gedurende 10 minuten.

Men scheidt de organische fase af en men droogt deze met water-vrij kaliumcarbonaat. Men filtreert de oplossing en men verdampt het oplosmiddel, waarbij een doorzichtige gele olie verkregen wordt, die alle kristallisatiepogingen doorstaat, maar die het zuivere gewenste gedebenzyleerde diesteramine is (155 mg, 97 %).

IR (CHCl₃) : 3445, 3435, 3035, 2975, 2915, 1730, 1615, 1455, 1430, 1365, 1250, 1140, 1020, 840, 800 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ 1,48 (s, 9 H), 2,24 (s, 1 H), 2,96 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 7,04-7,60 (m, 4 H), 8,88 (bs, 1 H)

Massaspectrum (80 eV) m/e (rel. intensiteit) 344 (M⁺, 100 %), 245 (82), 229 (56), 216 (96), 215 (87), 203 (87), 171 (67), 155 (74).

8002501

Voorbeeld IV1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino-[4.5-b]-indool-5-methylcarboxylaat (8a)

Men lost de benzylaminemonoëster (7a) van voorbeeld II (915 mg, 2,74 mmol) op in 50 ml ijsazijn en men voegt 100 mg katalysator (5 % palladium op kool) toe. Men hydrogeneert het mengsel onder een druk van 98,0665 kPa gedurende 18 uren, waarna men door glasvezelpapier filtreert.

Men wast de katalysator met 50 ml warme methanol en men verdampt de gecombineerde filtraten tot een olieachtig residu. Men lost het residu op in 75 ml chloroform en men voegt 100 ml verzadigd water bevattend natriumcarbonaat toe. Men roert het tweefasensysteem krachtig gedurende 15 minuten en men scheidt vervolgens de lagen. Men wast de water bevattende fase met chloroform en men wast de gecombineerde chloroformfasen met zoutoplossing, filtreert vervolgens door een fasen scheider pa/^{Pier} met watervrij kaliumcarbonaat. Men filtreert het produkt en men verdampt het oplosmiddel, dat een olieachtig residu achterlaat, dat door samenwrijven met ethylacetaat/heptaan vast wordt. Men filtreert het produkt, waarbij 532 mg (80%) van het gewenste gedebenzyleerde amine (8a) verkregen worden.

Men onderwerpt de moederloog aan een chromatografische behandeling over silicagel met dichloormethaan als elueermiddel, waarbij nog eens 87 mg van de gewenste verbinding verkregen worden met een gecombineerd rendement van 93 %. Men kan het produkt herkristalliseren met ethylacetaat/heptaan.

Smpt. : 138-139°C

IR (CHCl₃) : 3465, 2950, 2925, 1735, 1630, 1460, 1435,
1220, 1160, 1015 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ 2,20 (bs, 4 H), 8,48 (bs, 1 H)

Massaspectrum (80 eV) m/e (rel.intensiteit) 244 (M⁺, 58),

215 (29), 202 (100), 170 (31), 156 (26),
142 (35), 43 (80), 42 (30)

Voorbeeld V

3-benzyl-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]indool-5.5-dimethyl-dicarboxylaat (6c).

Aan een oplossing van 0,25 g (0,95 mmol) N-benzyltetrahydro-β-carboline (5a) en 110 µl triethylamine in 7 ml droge benzeen voegt men druppelsgewijze onder roeren bij 5°C onder stikstof 110 µl (0,954 mmol) tert.butylhypochloriet toe. Men roert het mengsel bij 5°C gedurende 90 minuten, waarna men het mengsel in 3 ml koud water giet in een scheitrechter. Na matig schudden laat men de lagen

scheiden en verwijdt men de waterlaag. Men droogt de benzeenlaag door filtratie door een natriumsulfaatkegel in een papieren fasenscheider. Men wast de scheitrechter en de filterkegel met droge benzeen en men dampt het benzeenfiltraat in tot 3 ml. Men voegt
 5 droge benzeen toe tot een volume van 7 ml, daarna voegt men 0,335 g (1 mmol) dimethylthalliummalonaat toe en men roert de oplossing krachtig, terwijl onder stikstof 23 uren onder terugvloei-koeling wordt gekookt. Men koelt vervolgens het reactiemengsel tot omgevings-temperatuur, filtreert door glasvezelpapier en verdampt de benzeen
 10 onder een verminderde druk. Men neemt het residu op in dichloormethaan en brengt het produkt op een silicagel kolom van 1,5 cm x 30 cm. De elutie met dichloormethaan geeft 0,205 g (55 %) van een enigszins gekleurd produkt. De herkristallisatie uit methanol geeft witte kristallen van het produkt met formule 6c, smeltpunt en meng-
 15 smeltpunt 166-168°C.

NMR (CDCl_3 , δ) : 2,97 (s, 4H), 3,8 (s, 2H), 3,88 (s, 6H)
 3,93 (s, 2H), 7,24-7,8 (m, 9H), 8,64 (bs, 1H).

IR (KBr, ν_{max}) : 3510, 3010, 3000, 2950, 2940, 2920, 2880, 2825,
 1750, 1705, 1490, 1450, 1440, 1435, 1345, 1320,
 1285, 1275, 1255, 1240, 1220 (breed), 1185, 1165,
 1145, 1135, 1125, 1110, 1090, 1075, 1055, 1035, 980,
 960, 935, 700, 690, 670, 635 cm^{-1} .

IR (CHCl_3 , ν_{max}) : 3440, 3000, 1725, 1455, 1425, 1210 (breed),
 1045, 1025, 975 cm^{-1} .

25 Massaspectrum (m/e). 392 M^+

Voorbeeld VI

1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]indool-5.5-dimethyldicarboxylaat (14a)

Aan 1,6 g (4,08 mmol) van de benzylaminediester (6c), opgelost
 30 in 50 ml azijnzuur, voegt men 0,2 g 5-procents palladium op kool toe. De hydrogenering onder atmosferische druk onder krachtig roeren ziet de waterstofabsorptie na drie uren voltooid. Men filtreert de oplossing door een glasvezelpapier en men wast de kolf en het filter met dichloormethaan. Men verwijdt het dichloormethaan onder de
 35 verminderde druk van een waterstraalpomp en men destilleert het azijnzuur met een vacuumpomp met een val van koolzuursneeuw/acetone. Men neemt het residu in dichloormethaan op, wast met 10 % natriumcarbonaat in water, droogt met kaliumcarbonaat, filtreert en concentreert onder een verminderde druk, waarbij een wit poeder van
 40 het produkt (14a) verkregen wordt; 1231 g (100 %).

8002501

NMR (CDCl_3 , δ) : 2,4 (bs, 1H), 2,9 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 6,9-7,5 (m, 4H), 8,66 (bs, 1H).

Massaspectrum (m/e) 302 M^+ .

5 Voorbeeld VII

3-benzyl-9-methoxy-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]indool-5.5-dimethyldicarboxylaat (6d).

Volgens de bereidingswijze van 8-methoxyindoloazepine (6c) bereidt men het 9-methoxy isomeer (6d), smeltpunt 128-130°C met een rendement van 65 %.

NMR (CDCl_3) δ : 8,34 (br s, 1 H), 7,29 (m, 6 H), 6,90 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,76 (s, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 2,87 (s, 4 H);

IR (KBr) γ_{max} : 3400, 2960, 2840, 1749, 1722, 1480, 1465, 1450, 1430, 1250, 1220, 1140, 1030, 835, 740, 700 cm^{-1} .

Analyse : berekend voor $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$:

C, 68,23 ; H, 6,20 ; N, 6,63

gevonden 68,20 ; 6,24 ; 6,50

Voorbeeld VIII

20 3-benzyl-9-chloor-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]indool-5.5-dimethyldicarboxylaat (6e).

Volgens de bereidingswijze van het indoloazepine 6c, bereidt men het 9-chloorprodukt (6e), smeltpunt 111-113°C met een rendement van 60 %.

25 NMR (CDCl_3) δ : 8,49 (s, 1 H), 7,22 (m, 8 H), 3,78 (s, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 3,65 (s, 2 H), 2,84 (s, 4 H);

IR (KBr) γ_{max} : 3404, 2960, 2920, 2890, 2840, 1725, 1455, 1430, 1320, 1260, 1250, 1230, 1130, 1050, 880, 803, 802, 740, 735, 695 cm^{-1} ;

30 UV (ethanol) λ_{max} 239, 295 nm.

Analyse : berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$:

C, 64,71; H, 5,43; N, 6,56; Cl, 8,31

gevonden 64,67; 5,53; 6,54; 8,55.

Voorbeeld IX

35 3-benzyl-9-broom-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]indool-5.5-dimethyldicarboxylaat (6f)

Volgens de bereidingsmethode van het 9-indoloazepine (6c), bereidt men het 9-broomderivaat (6f), smeltpunt 116-118°C met een rendement van 55 %.

40 NMR (CDCl_3) δ : 8,48 (br s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,25 (s, 5 H),

8002501

7,14 (s, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,72 (s, 6 H),
3,62 (s, 2 H), 2,81 (s, 4 H);

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3440, 2950, 2905, 2815, 1745, 1732, 1465, 1435,
1245, 1220, 1140, 1045, 1025, 790, 740, 695 cm^{-1} ;

5 UV (ethanol) $\lambda_{\max}$ 238, 293 nm.

Analyse : berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$:

	C, 58,60;	H, 4,92;	N, 5,94;	Br, 16,95
gevonden	58,56	4,84;	5,82	17,10

Voorbeeld X

10 + 11-methoxyvincadiformine (1b) (Ervinceine)

a) 8-methoxy-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]indool-5-methylcarboxylaat (8b).

Men roert onder stikstof bij 140°C gedurende 2 uren een oplossing van 3-benzyl-8-methoxy-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino[4.5-b]-
15 indool-5.5-dimethyldicarboxylaat (6b) (1,00 g, 2,37 mmol), verkregen uit 6-methoxytryptamine volgens een werkwijze, die soortgelijk is aan die beschreven voor 6a, 0,111 g (2,61 mmol) lithiumchloride en 128 μl water in 10 ml N.N-dimethylformamide. Men koelt het mengsel tot 20°C, dat op dat moment heterogeen wordt, giet het in
20 200 ml water en extraheert met twee porties van 75 ml benzeen. Men wast de benzeenoplossingen met zoutoplossing, droogt het kaliumcarbonaat, filtreert en concentreert onder een verminderde druk, waarbij 0,747 g (86 %) van de monoëster (7b) verkregen wordt, die men zuivert door chromatografie over silicagel onder elutie
25 met 2,5 % methanol in dichloormethaan en kristallisatie uit methanol tot een smeltpunt van 118-119°C.

NMR (CDCl_3) δ 8,12 (s, 1 H), 7,2 (m, 6 H), 6,6 (m, 2 H),
3,66 (s, 5 H), 3,54 (s, 3 H), 3,5-3,2 (m, 3 H),
3,1-2,6 (m, 4 H).

30 Het voorafgaande produkt, de N-benzylaminomonoëster (0,375 g, 1,03 mmol) en 38 mg katalysator, 10 % Pd/C, worden in azijnzuur bij 20°C onder een waterstofatmosfeer 17 uren geroerd. Na filtratie en wassen van de katalysator met methanol verdampt men de oplosmiddelen onder een verminderde druk en lost men het residu in dichloormethaan op. De extractie met een verzadigde oplossing van kaliumcarbonaat in water, de zoutoplossing, het drogen met kaliumcarbonaat, de filtratie en de concentratie geven 0,276 g (97 %) van de aminoëster 8b, die men laat kristalliseren uit methanol, waarbij een smeltpunt van 166-167°C verkregen wordt.

40 NMR (CDCl_3) δ 8,6 (s, 1 H), 7,25 (d, 1H, J=8Hz), 6,68 (m, 2 H),

800 25 01

3,74 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,58-2,70 (m, 7 H)
2,30 (br s, 1 H).

Analyse : berekend voor $C_{15}H_{18}N_2O_3$

C, 65,67 ; H, 6,61 ; N, 10,21

5 gevonden 65,45 6,62 10,02

b) 2-ethyl-5-mesyloxy-pentanal (9c)

Aan een oplossing van 2,55 g (0,01 mol) 4-dimethoxymethyl-1-methaansulfonyloxyhexaan in 40 ml diethylether voegt men 20 ml
1,2 N HCl toe en men roert het mengsel 12 uren bij koken onder
10 terugvloei-cooling. Men voegt langzaam 3 g vast kaliumcarbonaat toe,
scheidt de organische laag af en extraheert de water bevattende
laag met 25 ml diethylether, tezamen gevoegde ether bevattende op-
lossingen worden met zoutoplossing gewassen, met magnesiumsulfaat
gedroogd en geconcentreerd tot 1,66 g van het aldehyde (9e).

15 NMR ($CDCl_3$) δ 9,57 (d, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H),
2,23 (m, 1 H), 1,88-1,09 (m, 6 H), 0,92 (t, 3 H)

IR (film) ν_{max} 2955, 2930, 2870, 2700, 1715, 1450, 1340,
1170, 970-910, 820 cm^{-1}

c) 11-methoxyvincadifformine of ervinceine (1b)

20 Men roert een oplossing van 100 mg (0,369 mmol) van de amino-
ester (8b), 0,0835 g (0,401 mmol) van het mesyloxy-aldehyde (9e)
en 0,122 g (1,20 mmol) triethylamine in 5 ml watervrije ethanol
onder stikstof gedurende 17 uren bij 65°C. Men verdampt het oplos-
middel onder een verminderde druk en men onderwerpt de achterge-
25 bleven olie aan een dunne-laag-chromatografischebehandeling (1,5 mm
silicagel, 3 % methanol in dichloormethaan). Men localiseert de
ervinceine-band onder verpoedering van de rand van de plaat met
ammoniumceriumsulfaat onder het voortbrengen van een kenmerkende
blauwe kleur. De elutie van het ervinceine uit de afgescheiden
30 band met 1:10 methanol in diethylether en concentratie geeft
0,0981 g (73 %) ervinceine (1b). Het produkt kristalliseert uit
methanol met een smeltpunt van 90-92°C.

NMR ($CDCl_3$) δ 8,88 (bs, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,36 (m, 2H),
3,74 (s, 6H), 3,27-0,69 (m, 14H), 0,55 (t, 3H).

35 IR (KBr) : 3390, 1685, 1620, 1500, 1270 cm^{-1}

Massaspectrum (80eV) m/e : 368 (M^+), 124 (base)

UV (ethanol) λ_{max} (log ϵ) : 249 (4,00), 330 (4,12)

Voorbeeld XI+ Pandoline en epi-pandolinea) 4-ethyl-5-hydroxypentaaanzuurlacton (17)

- Men koelt 15,3 g (97 mmol) aldehyde ester (16) tot 0°C in
 5 125 ml watervrije methanol en men voegt 1,84 g (48 mmol) natrium-
 boorhydride toe in een hoeveelheid om de reactie te laten ver-
 lopen beneden 20°C. Men roert de oplossing gedurende 30 minuten
 nadat de toevoeging voltooid is, waarna men in water giet. Men ex-
 traheert de water bevattende oplossing met 3 x 75 ml diethylether.
 10 Men wast de samengevoegde extracten met een verzadigde zoutoplos-
 sing, droogt met magnesiumsulfaat en concentreert onder verminderde
 druk. Men neemt de olie in 200 ml benzeen op en men voegt 1 g
 b-tolueensulfonzuur toe. Men kookt de oplossing gedurende 15 uren
 onder een verminderde druk onder toepassing van een Dean-Stark val,
 15 die met watervrij calciumchloride gevuld is. Na koeling wast men
 het reactiemengsel met verzadigd natriumwaterstofcarbonaat, droogt
 met magnesiumsulfaat en verdampt het oplosmiddel. Destillatie van
 het onzuivere produkt geeft het lacton (12), dat bij 70-75°C
 (1/30 kPa) kookt. (7,2 g, 58 %).
 20 IR (net) : 2968, 1730, 1180, 1056 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃) δ 0,98 (3H, t), 1,2-2,2 (5H, m), 2,58 (2H, m),
 4,0 (1H, d de d), 4,35 (1H, m).

b) methyl 4-(fenylselenylmethylhexanoaat (18)

- Men lost 3,65 g (11,7 mmol) difenyldiselenide op in 15 ml
 25 pas gedestilleerde dimethylformamide en men voegt voorzichtig 0,89 g
 (23 mmol) natriumboorhydride opgelost in 10 ml dimethylformamide toe
 (krachtige waterstofontwikkeling) onder uitsluiting van zuurstof.
 Daarna voegt men 3 g (23 mmol) van het lacton (12) toe en men ver-
 hit de oplossing gedurende 8 uren tot 120°C. Na afkoeling zuurt
 30 men de oplossing aan met 3 % HCl en men extraheert met 4 x 50 ml
 diethylether. Men wast de ether bevattende oplossing met water,
 droogt met magnesiumsulfaat en concentreert. Men verestert het on-
 zuivere carbonzuur door roeren gedurende 15 uren bij koken onder
 terugvloei-koeling in 20 ml watervrije methanol met 2,5 g (23 mmol)
 35 trimethylorthoformiaat en 100 mg p-tolueensulfonzuur. De verwijde-
 ring van de methanol onder een verminderde druk, gevolgd door kolom-
 chromatografie van het residu over silicagel, de elutie met hexaan
 totdat de gele band van het diselenide verwijderd wordt en vervol-
 gens met ether, geeft het zuivere selenide (3,8 g, 55 %).
 40 In andere voorbeelden varieerde het rendement van 25 % tot 55 %.

8002501

Zie voorbeeld XIV b' voor de spectrale gegevens.

a') methyl 4-(methaansulfonyloxymethyl)hexanoaat (19)

Men lost 6 g (38 mmol) van het aldehyde (16) op in 60 ml methanol en men koelt tot 0°C. Men voegt langzaam 0,75 g (20 mmol) natriumboorhydride toe, waarbij de reactietemperatuur beneden 10°C werd gehouden. Men roert de oplossing nog eens 15 minuten, waarna men de oplossing in dichloormethaan opneemt en met water en een verzadigde zoutoplossing wast en met magnesiumsulfaat droogt. De verwijdering van het oplosmiddel onder een verminderde druk bij 30°C geeft de onzuivere alcohol, die van het aldehyde (16) is afgeleid, die men oplost in 60 ml dichloormethaan met 5,2 g (51 mmol) triethylamine en tot 0°C koelt. Men voegt druppelsgewijze 5,5 g (48 mmol) methaansulfonylchloride toe, waarna men 30 minuten roert. Vervolgens voegt men opnieuw 40 ml dichloormethaan toe en men wast de oplossing met 3-procents zoutzuur, een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water en men droogt met magnesiumsulfaat. De verwijdering van het oplosmiddel, gevolgd door een destillatie bij 145-150°C (0,04 kPa) geeft het gewenste zuivere mesy-
laat (19) (7,6 g, 81 %).

IR (net) : 2965, 1734, 1350, 1175 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ : 1,0 (3H, t), 1,3-1,9 (5H, m), 2,45 (2H, t),
3,1 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,3 (2H, d).

b') methyl 4-(fenylselenenylmethyl)hexanoaat (18)

Men lost 2,8 g (8,9 mmol) difenyldiselenide op in watervrij dimethylformamide. Men voegt voorzichtig 690 mg (18 mmol) natriumboorhydride toe (krachtige waterstofontwikkeling) en de oplossing verkleurt van oranje tot een vrijwel totale afwezigheid van kleur wanneer de reductie zijn eindpunt bereikt. Men spoelt de oplossing met stikstof en men voegt 2,1 g (8,5 mmol) mesylaat (19) toe. Men roert het reactiemengsel 24 uren bij omgevingstemperatuur, vervolgens drie uren bij 45°C en men giet vervolgens in 150 ml water. Men verkrijgt het produkt door extractie van de water bevattende oplossing met 4 x 75 ml ^{pentaan}. Men wast het pentaanextract met water, droogt met magnesiumsulfaat en men concentreert tot een gele olie. De kolomchromatografie over silicagel, de elutie met hexaan tot verdwijning van de gele band van het diselenide gevolgd door elutie met diethylether geeft het zuivere selenide (18) (2,2 g, 90 %).

IR (net) : 3060, 2960, 1735, 1578 cm⁻¹

NMR (CDCl₃) δ : 0,85 (3H, t), 1,2-1,9 (5H, m), 2,3 (2H, t),
2,9 (2H, d), 3,6 (3H, s), 7,15 (3H, m), 7,44 (2H, m).

8002501

c) methyl 4-ethyl-4-pentanoaat (20)

Aan een oplossing van 1,8 g (6,0 mmol) van het selenide (18) in 15 ml dichloormethaan bij -78°C voegt men 1,28 g (6,3 mmol, 85%) m-chloorperbenzoëzuur toe. Men laat de oplossing in 30 minuten op
 5 omgevingstemperatuur komen, wast vervolgens met water en verzadigd natriumcarbonaat en droogt met magnesiumsulfaat. Men verwijdert het dichloormethaan onder een verminderde druk en men neemt het selenoxide op in 15 ml koolstoftetrachloride. Men voegt 640 mg (6,3 mmol) triethylamine toe en men kookt de oplossing gedurende
 10 2 uren onder stikstof onder terugvloei koeling. Men neemt het reactieprodukt op in 25 ml dichloormethaan, wast met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water, droogt met magnesiumsulfaat en concentreert op een roterende verdamper. Men destilleert het onzuivere alkeenderivaat (20), kookpunt $70-75^{\circ}\text{C}$ (1/30 kPa),
 15 waarbij een niet gekleurde olie verkregen wordt (630 mg, 74 %).
 IR (net) : 3070, 2960, 1740, 1654, 1160 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3) δ : 1,0 (3H, t), 2,03 (2H, q), 2,2-2,6 (4H, m),
 3,64 (3H, s), 4,7 (2H, d).

d) methyl 4-ethyl-4-oxyranylpentanoaat (21)

20 Bij 0°C voegt men 1,25 mg (6,1 mmol, 85 %) m-perchloorbenzoëzuur toe aan een geroerde oplossing van het alkeenderivaat (20) (800 mg, 5,6 mmol) in 8 ml dichloormethaan. Men laat de oplossing op omgevingstemperatuur komen en men roert nog gedurende 3 uren. Vervolgens verdunt men de oplossing met dichloormethaan en wast
 25 met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water, droogt met magnesiumsulfaat en concentreert onder een verminderde druk. Men zuivert het onzuivere produkt door destillatie, kookpunt 43°C (0,04 kPa) (730 mg, 82 %)
 IR (net) : 2965, 1735, 1165 cm^{-1}
 30 NMR (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t), 1,6 (2H, m), 1,98 (2H, t),
 2,4 (2H, t), 2,65 (2H, s), 3,8 (3H, s).

e) 4-ethyl-4-oxyranylpentanal (9d)

Men verkrijgt dit produkt uit (21) door een reductie in dichloormethaan met een 1 molaire oplossing van DIBAL (diisobutylaluminiumhydride) in hexaan bij -75°C . De werkwijze is identiek
 35 aan die beschreven bij de synthese van (9c) (voorbeeld IV b).

f) Pandoline (1f) en epi-20-pandoline (1f')

Men kookt 670 mg (2,8 mmol) van het amine (8a) en 470 mg (3,7 mmol) van het epoxy-aldehyde (9d) onder stikstof in 10 ml
 40 methanol gedurende 90 minuten onder terugvloei koeling. Dunne-laag-

8002501

chromatografie over silicagel (dichloormethaan-methanol, 99:1) wijst op twee hoofdprodukten (zichtbaar gemaakt in de vorm van blauwe vlekken door verpoedering met ammoniumceriumsulfaat van 10 % in 85 % fosforzuur). Men verwijdt de methanol onder een

5 verminderde druk en men voert een kolomchromatografische behandeling van het residu uit over silicagel onder elutie met dichloormethaan-methanol (99:1). Men verkrijgt de beide hoofdbestanddelen. De eerste, het pandoline (1f) wordt herkristalliseerd uit acetonitrile (smeltpunt 150-151°C, 290 mg, 30 %) en het tweede, het

10 epi-20-pandoline (1f') wordt herkristalliseerd uit acetonitrilewater (9:1) (smeltpunt 114-116°C, 205 mg, 21 %). Elk is identiek, behalve voor wat betreft de optische rotatie, met natuurlijke monsters.

Voor het pandoline (1f) :

- 15 IR (KBr) : 3500, 3400, 2965, 2800, 1678, 1620 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, t), 1,3-1,7 (4H, m), 1,7-2,3 (4H, m),
 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,1 (4H, m), 3,79 (3H, s),
 6,8-7,05 (2H, m), 7,15-7,4 (2H, m), 9,05 (1H, breed)
 UV (MeOH) nm 228, 298, 326;
 20 Massaspectrum (m/e) 354 (M^+).
 Analyse : berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$
 C, 71,16; H, 7,39; N, 7,90
 gevonden 70,90; 7,35; 7,78

Voor het epi-20-pandoline (1f') :

- 25 IR (KBr) : 3450 (breed), 3400, 2960, 2805, 1682, 1620 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, t), 1,2-2,2 (8H, m), 2,45 (2H, m),
 2,5-2,95 (3H, m), 3,05 (1H, s), 3,1 (1H, d),
 3,78 (3H, s), 6,7-7,0 (2H, m), 7,05-7,3 (2H, m),
 8,9 (1H, breed)
 30 UV (MeOH) nm 228, 298, 326;
 Massaspectrum (m/e) 354 (M^+).

Voorbeeld XII.

14-hydroxyvincadifformine (1c) en 14-hydroxymethyl-e-norvincadifformine (1d).

a) methyl-2-ethyl-4-oxyranylpentanoaat.

5 Aan 3,85 g (27 mmol) methyl-2-ethyl-4.5-dihydropentanoaat in 25 ml dichloormethaan voegt men bij 0°C 6,5 g (32 mmol, 85%) m-chloorperbenzoezuur toe. Men brengt de oplossing op omgevingstemperatuur en men roert gedurende 12 uren. De gevormde vaste stof wordt gefiltreerd, met dichloormethaan gewassen, terwijl de gecombineerde oplossingen gewassen worden met een verzadigde oplossing van natriumcarbonaat en water, met magnesiumsulfaat worden gedroogd en worden geconcentreerd.

De destillatie (100°C, 1/30 kPa) van de onzuivere olie geeft het epoxyde (3,5 g, 81%).

15 IR (net): 2960, 1733, 1192, 1172 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃)^δ: 0,90 (3H, t), 1,4-2,0 (4H, m), 2,38-2,68 (2H, m), 2,75 (1H, t), 2,95 (1H, m), 3,74 (3H, s).

b) 2-ethyl-4-oxyranylpentanal (9c).

Men brengt 2,08 g (13,1 mmol) van de epoxyester in 20 ml dichloormethaan onder stikstof en men koelt tot -78°C. Onder krachtig roeren voegt men druppelsgewijs 1,2 equivalent (20% in hexaan) diisobutylaluminiumhydride in 10 minuten toe. Men roert het reactiemengsel nogeens 20 minuten, waarna men met 2 ml methanol tot -78°C koelt. Men giet de oplossing in water en men extrahert met dichloormethaan. De aluminiumzouten, die gevormd zijn, worden door zwaarte-krachtfiltratie door glaswol gescheiden en met dichloormethaan gewassen. Men droogt de samengevoegde extracten met magnesiumsulfaat en men concentreert deze onder een verminderde druk. Destillatie (60-65°C, 1/30 kPa) geeft 2-ethyl-4-oxyranylpentanal (9c) (925 mg, 55%).

IR (net): 3055, 3023, 2910, 1720, 1450, 1260 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)^δ: 1,0 (3H, t), 1,1-2,1 (4H, m), 2,3-2,6 (2H, m), 2,85 (1H, t), 3,05 (1H, m), 9,85 (1H, d).

c) 14-hydroxyvincadifformine (1c) en isomeer (1d).

35 Men kookt 500 mg (2,1 mmol) van het amine (8a) en 0,5 g (3,9 mmol) van het epoxy-aldehyde (9c) onder stikstof in 10 ml methanol gedurende 2 uren onder terugvloei-koeling. Men verwijdert de methanol onder verminderde druk. De verbinding (1d) kristalliseert na bewaren gedurende één nacht. Men herkristalliseert uit 503 mg acetonitrile
40 (68%, smeltpunt 153-154°C). Het residu wordt gezuiverd door prepa-

8002501

ratieve dunne laagchromatografie (silicagel, 3% methanol in dichloor-methaan, Rf 0,6 voor (1c) en 0,15 voor (1d), waarbij een tweede bestanddeel (1c) verkregen wordt in de vorm van een amorfte vaste stof (105 mg, 14%).

5 voor (1d):

IR (KBr): 3260, 2950, 1682, 1605 cm^{-1}

UV (MeOH) nm 226, 298, 328; SM (m/e) 354 (M^+)

voor (1c):

IR (film): 3360 (breed), 2950, 2790, 1640, 1600 cm^{-1}

10 UV (MeOH) nm 228, 298, 328; SM (m/e) 354 (M^+).

Voorbeeld XIII.

$\pm$ Pseudo-vincadiformine (1e) en epi-14-pseudovincadiformine (1e')

a) 4-ethyl-5-hydroxypentaaanzuurlacton.

15 15,3 g (97 mmol) methyl-4-formylhexanolaat in 125 ml watervrije methanol worden tot 0°C gekoeld en men voegt 1,84 g (48 mmol) natrium-boorhydride toe in een hoeveelheid, waarbij de reactie beneden 20°C verloopt. Men roert de oplossing gedurende 30 minuten nadat de toevoeging is beeindigd, waarna men in water giet. Men extraheert de water bevattende oplossing ^{met} 75 ml diethylether. Men wast de samen-
20 gevoegde extracten met verzadigde zoutoplossing, droogt met magnesiumsulfaat en concentreert onder een verminderde druk. Men neemt de olie op in 200 ml benzeen en men voegt 1 g p-tolueensulfonzuur toe. Men kookt de oplossing gedurende 15 uren onder terugvloei-koeling onder toepassing van Dean-Stark-val, die met waterrijk calciumchloride is gevuld. Na koeling wast men het reactiemengsel met verzadigd
25 natriumwaterstofcarbonaat, droogt met magnesiumsulfaat en verdampt het oplosmiddel. De destillatie van het onzuivere produkt geeft het 4-ethyl-5-hydroxypentaaanzuurlacton, kookpunt 70-75°C (1/30 kPa)
(7,2 g, 58%).

30 IR (net): 2968, 1730, 1180, 1056 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t) 1,2-2,2 (5H, m), 2,58 (2H, m),
4,0 (1H, d van d), 4,35 (1H, m).

b) Methyl-4-(broommethyl)-hexanoaat.

Men laat watervrij waterstofbromidegas gedurende 30 minuten bij
35 60°C door 3 g (23 mmol) 4-ethyl-5-hydroxypentaaanzuurlacton borrelen. Men laat de oplossing koelen en men voegt 15 ml methanol met 2,5 g (23 mmol) trimethylorthoformiaat toe. Men roert de oplossing gedurende 8 uren, waarna men concentreert en destilleert ^{kpt} 70-75°C (0,13 kPa) voor de bereiding van de gewenste broomester (4,3 g, 83%).
40 IR (net): 2955, 1733, 1170 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t), 1,3 - 2,0 (5H, m), 2,45 (2H, t),
3,6 (2H, d), 3,82 (3H, s).

c) 4-(broommethyl)hexanal (9b).

Men lost 1,9 g (8,5 mmol) van de hiervoor vermelde broomester
5 op in 20 ml watervrije dichloormethaan en men koelt onder krachtig
roeren tot -78°C . Men voegt druppelsgewijze 10,2 ml (1 mol in hexaan)
diisobutylaluminiumhydride toe met tussenruimten vsn 10 minuten. Men
roert de oplossing nogeens 20 minuten bij -78°C , waarna men koelt
door toevoeging van 2 ml methanol. Men giet de oplossing in 3-procents
10 HCl, extraheert met 3 x 30 ml dichloormethaan en droogt met magne-
siumsulfaat. Verwijdering van het oplosmiddel geeft een doorzichtige
olie, die door destillatie gezuiverd wordt, kookpunt 78° (0,05 kPa)
(1,38g, 84%).

d) Pseudo-vincadifformine (1e) (14-ethyl-18,19-dinorvincadifformine)
15 en epi-14-pseudovincadifformine (1e').

Men lost 1,0 g (4,1 mmol) van het azepino-indool (8a) op in 30
ml methanol bij omgevingstemperatuur en men voegt 1,0 g (5,3 mmol)
van het broomaldehyde (9b) toe. Men roert de oplossing gedurende 4
uren, op welk moment men 1 ml (overmaat) triethylamine toevoegt en
20 men verwarmt de oplossing tot 40°C gedurende 16 uren onder roeren.

Men verwijdert de methanol onder een verminderde druk en men
neemt het residu op in 75 ml dichloormethaan, wast met een verzadig-
de oplossing van natriumcarbonaat in water, droogt met magnesium-
sulfaat en concentreert. HPLC (onder toepassing van een handels-
25 microporacilkolom van 25 cm met een debiet van 0,9 ml/minuut), onder
elutie met chloroform, laat twee verbindingen zien (1e) (retentie-
tijd: 10,3 min) en (1e') (retentietijd: 8,5 min) met een verhouding
van 4:1, die overeenkomt met twee verbindingen (verhouding 4:1) in
een monster van natuurlijk pseudovincadifformine. Chromatografie in
30 een kolom met een matige druk (120 cm x 3,2 cm, over silicagel, elu-
tie met dichloormethaan) maakt het mogelijk het hoofdismeer te iso-
leren in de vorm van een homogeen produkt (door HPLC), dat men laat
kristalliseren door samenwrijven met methanol/water. Men herkris-
talliseert het produkt uit methanol/water (95:5), smeltpunt $118-119^\circ\text{C}$
35 (170 mg, 12%). Verrijking van het resterende epimerenmengsel (460 mg,
34%) door selectieve kristallisatie geeft een mengsel, dat een ver-
houding van 1:1 niet overschrijdt.

Voor (1e):

IR (KBr): 3365, 2955, 2773, 1666, 1605, 740 cm^{-1}

40 NMR (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t), 1,1-1,6 (4H, m), 1,6-2,15 (4H, m),

8002501

2,15-2,65 (3H, m), 2,65-2,95 (4H, m),
3,68 (3H, s), 6,5-6,7 (2H, m), 6,8-7,2 (2H, m),
8,7 (1H, breed)

UV (methanol) nm 228, 298, 328.

- 5 Voor een mengsel van (1e) en (1e') (ongeveer 1:1) toont het NMR spectrum een verschuiving van absorberende vermogens, wijzend op meer protonen in het gebied van δ 1,6 - 2,5 en minder in het gebied van δ 1,1 - 1,6.

Voorbeeld XIV.

- 10 + 15-chloor-, 15-broom- en 15-methoxyvincadiformine.

Uitgaande van de gehydrogeneerde azepino-indolen (8c), (8d), (8f) respectievelijk verkregen uit (7c), (7d) en (7f), volgens een werkwijze soortgelijk aan die voor (8a), worden deze verbindingen bereid volgens de werkwijze zoals gegeven voor het vincadiformine
15 (1a). De chloor- en broomverbindingen worden gezuiverd door preparatieve dunne laagchromatografie over silicagel van Merck en ontwikkeld met 2% methanol in dichloormethaan. Het broomvincadiformine (1h), Rf 0,60, wordt gemakkelijk gescheiden van de ondergeschikte verbinding vincadiformine (1a), Rf 0,48, gevormd uit het verontreinigende indoloazepine (8a). De chloorverbinding, (1g) (rendement
20 70%) kristalliseert uit methanol, smeltpunt 131-132°C.

NMR (CCl₄) δ : 8,98 (br s, 1H), 7,02 (m, 2 H), 6,71 (d, J = 1H),
3,72 (s, 3 H), 3,20-0,80 (br m, 15 H), 0,64 (+, 3H);

IR (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 3370, 2930, 2770, 1665, 1600, 1465, 1290,
25 1260, 1150 cm⁻¹;

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 225 (s, 4,11), 311 (4,20), 338 (4,17);

MS (80 eV) m/e (rel %) 372 (45), 125 (15), 124 (100).

De broomverbinding (1h) (rendement 45%) is bestand tegen de kristallisatie.

30 NMR (CCl₄) δ : 8,94 (br s, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 6,58 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,20-0,76 (br m, 15 H),
0,60 (t, 3 H);

IR (CHCl₃): 3360, 2930, 2775, 1665, 2600, 1460, 1290, 1260, 1150
cm⁻¹;

35 UV (MeOH) λ (log ϵ) 225 (sh, 4,11), 310 (4,19), 331 (4,17);

MS (80 eV) m/e (rel.%) 418 (12), 416 (12), 125(39), 124(100).

De verbinding vormt een picraat, dat kristalliseert uit ethanol van 95%, smeltpunt 203-204°C.

De methoxylverbinding (1i) (rendement 60%) is amorf.

40 NMR (CDCl₃) δ : 8,75 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1 H), 6,62 (m, 2H),

8002501

3,73 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,38-0,80 (m, 15H),
0,58 (t, 3 H);

IR (CHCl₃) $\lambda_{\max}$: 3380, 2925, 2760, 1660, 1210, 1140 cm⁻¹;

UV $\lambda_{\max}$ (log ξ) 228 (sh, 4,10) 313 (4,23), 331 (4,14).

5 MS (80 eV) m/e: 368 (M⁺), 124 (base).

Een picraat herkristalliseerd uit ethanol van 95% heeft een
smeltpunt van 152-153°C.

(conclusies)

C O N C L U S I E S .

1. Verbinding met formule 15, waarin R_1 en R_2 waterstofatomen of hydroxy-, acyloxy-, carbamaat-, alkoxy-, alkyl- of halogeengroepen of een combinatie van deze substituenten, R_5 waterstof of een alkylgroep met 1-7 koolstofatomen, R waterstof of een benzylgroep, een van de groepen R_7 en R_8 waterstof of een carbalkoxygroep, waarvan het alkoxydeel 1-7 koolstofatomen bevat, met uitzondering van de verbindingen waarin R_1 , R_2 en R_5 waterstof voorstellen, een van de groepen R_7 of R_8 een waterstofatoom en de andere een carbo-methoxygroep voorstellen.

2. Methyl-8-methoxy-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino [4.5-b] indool 5-carboxylaat.

3. Methyl-9-methoxy-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino [4.5-b] indool 5-carboxylaat.

4. Methyl-9-chloor-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino [4.5-b] indool 5-carboxylaat.

5. Methyl-9-broom-1.2.3.4.5.6-hexahydroazepino [4.5-b] indool-5-carboxylaat.

6. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met formule 15, waarin de symbolen de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezitten, met het kenmerk, dat men

a) een tetrahydro- β -carboline met formule 2 omzet met benzoylchloride ter bereiding van een verbinding met formule 3, waarin ϕ een fenylgroep voorstelt,

b) de verbinding met formule 3 reduceert met een reductiemiddel, ter bereiding van een verbinding met formule 4,

c) de verbinding met formule 4 chloreert met tert.butylhypochloride of een soortgelijk halogeneringsmiddel ter bereiding van een verbinding met formule 5,

d) de verbinding met formule 5 omzet met een dialkylmalonaatzout bij koken onder terugvloeiing ter bereiding van een verbinding met formule 6, waarin R_5 waterstof voorstelt, die men desgewenst aan het stikstofatoom kan α -alkyleren ter bereiding van een verbinding met formule 6, waarin R_5 een alkylgroep met 1-7 koolstofatomen voorstelt,

e) partiëel de verbinding met formule 6 decarbalkoxyleert ter bereiding van een verbinding met formule 7, waarin R_5 waterstof of een alkylgroep met 1-7 koolstofatomen voorstelt,

f) de verbinding met formule 7 hydrogeneert tot een verbinding met formule 8, d.w.z. een verbinding met de genoemde algemene formule,

8002501

waarin R_1 , R_2 en R_5 zoals hiervoor gedefinieerd zijn, R een waterstofatoom, een van de groepen R_7 en R_8 een waterstofatoom en de andere een carbalkoxygroep voorstellen.

7. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met formule 15,
- 5 waarin de symbolen de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezitten, m e t h e t k e n m e r k, dat men
- a) een tetrahydro- β -carboline met formule 2 omzet met benzoylchloride ter bereiding van een verbinding met formule 3, waarin $\emptyset$ een fenylgroep voorstelt,
- 10 b) de verbinding met formule 3 reduceert met een reductiemiddel ter bereiding van een verbinding met formule 4,
- c) de verbinding met formule 4 chloreert met tert.butylhypochloriet of een soortgelijk halogeneringsmiddel ter bereiding van een verbinding met formule 5,
- 15 d) de verbinding met formule 5 omzet met een dialkylmalonaatzout bij koken onder terugvloeiing ter bereiding van een verbinding met formule 6, waarin R_5 waterstof voorstelt, welke verbinding men desgewenst aan het stikstofatoom kan α -alkyleren ter bereiding van een verbinding met formule 6, waarin R_5 een alkylgroep met 1-7 kool-
- 20 stofatomen voorstelt,
- e) de verbinding met formule 6 hydrogeneert tot een verbinding met formule 10, waarin R_5 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-7 koolstofatomen voorstelt,
- f) de verbinding met formule 10 partiëel decarbalkoxyleert ter be-
- 25 reiding van een verbinding met formule 8.

8. Werkwijze volgens conclusie 6 of 7, m e t h e t k e n m e r k, dat men als reductiemiddel bij trap b) lithiumpulver toepast.

9. Werkwijze volgens conclusie 6 of 7, m e t h e t k e n m e r k, dat men de hydrogenering bij trap f) uitvoert bij aanwezigheid van een palladiumkatalysator.

30

10. Werkwijze volgens conclusie 6 of 7, m e t h e t k e n m e r k, dat men als dialkylmalonaatzout bij trap d) tert.butylmethylalliummalonaat toepast.

11. Werkwijze volgens conclusie 6, m e t h e t k e n m e r k, dat men de decarbalkoxylering bij trap e) uitvoert door behandeling onder toepassing van een reagens zoals watervrij trifluorazijnzuur, watervrij trifluorazijnzuur of mengsels ervan.

35

12. Werkwijze volgens conclusie 6 of 7, m e t h e t k e n m e r k, dat men als dialkylmalonaatzout bij trap d) dimethylmal-

40

8002501

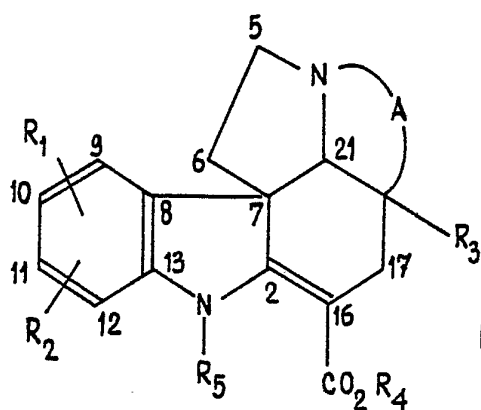
liummalonaat gebruikt.

13. Werkwijze volgens conclusie 6, m e t h e t k e n m e r k,
dat men de decarbalkoxylering bij trap e) uitvoert met lithiumchlo-
ride in dimethylformamide.

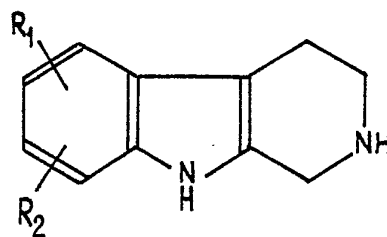
5 14. Werkwijze volgens conclusie 7, m e t h e t k e n m e r k,
dat men de decarbalkoxylering bij trap f) uitvoert door behandeling
met een reagens zoals watervrij trifluorazijnzuur, watervrij trifluor-
azijnzuuranhydride of mengsels daarvan.

10 15. Werkwijze volgens conclusie 7, m e t h e t k e n m e r k,
dat men de decarbalkoxylering bij trap f) uitvoert met lithiumchlo-
ride in dimethylformamide.

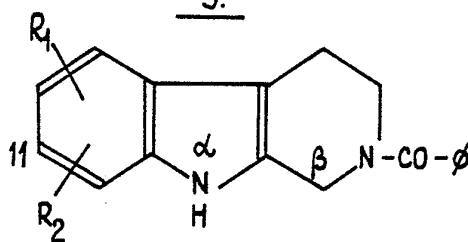
1.



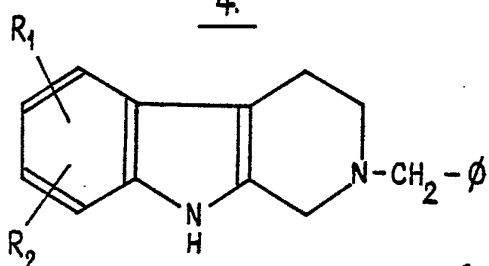
2.



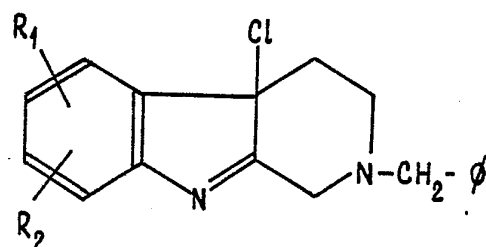
3.



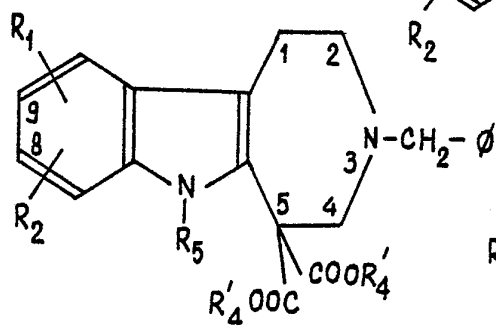
4.



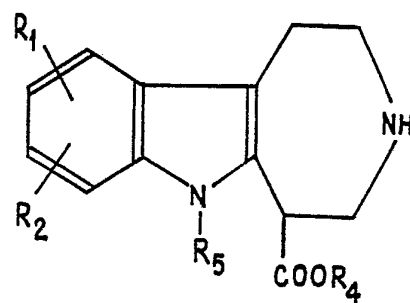
5.



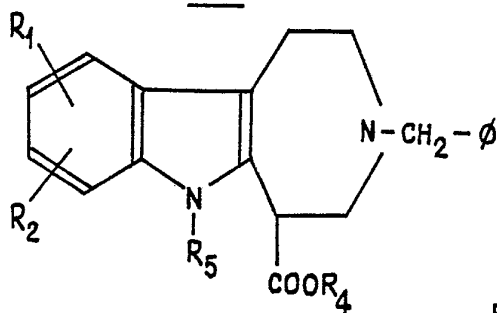
6.



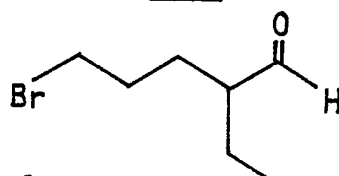
8.



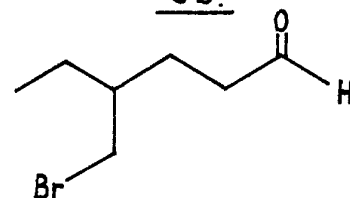
7.



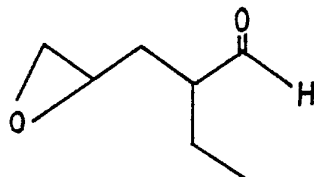
9a.



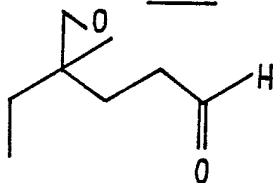
9b.



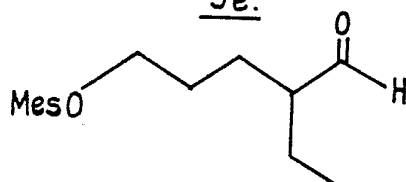
9c.



9d.

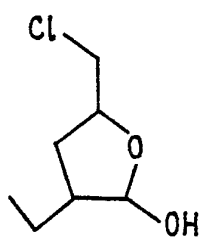


9e.

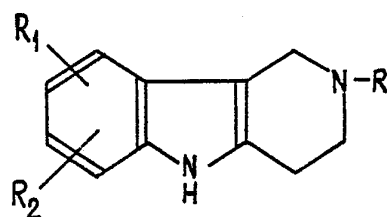


8002501

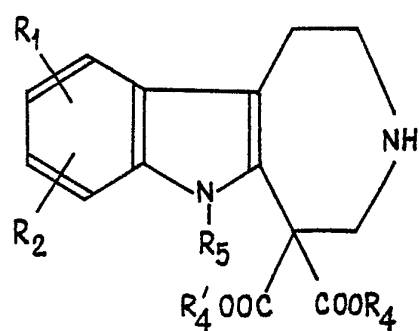
9f.



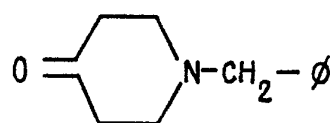
10.



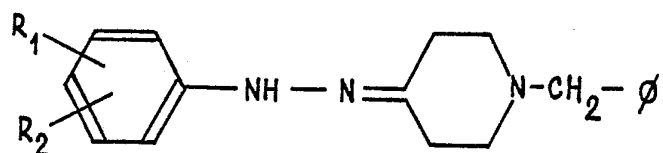
10'



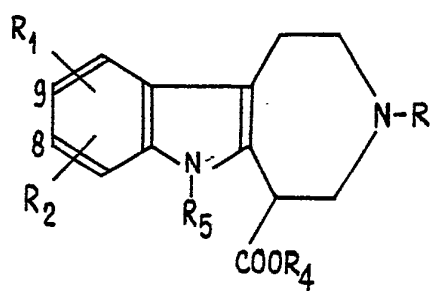
11.



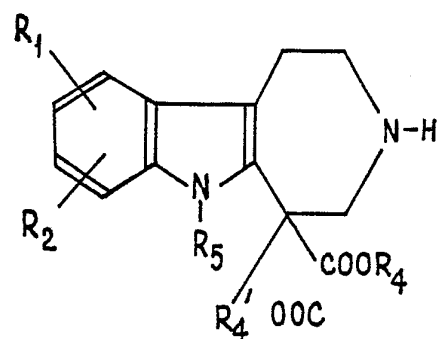
12.



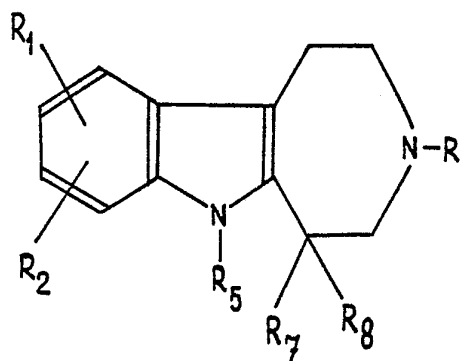
13.



14.



15.



8002501