

174. Der Zugang zum Antitumor-Antibiotikum *CC-1065* mittels Hetero-Cope-Umlagerung von Vinyl-*N*-phenylhydroxamaten

von Pierre Martin

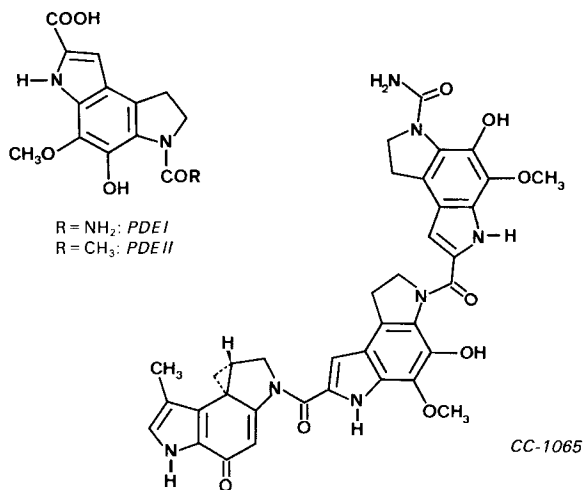
Zentrale Forschungslaboratorien der *Ciba-Geigy AG*, CH-4002 Basel

(18.VIII.89)

The Access to the Three Subunits of the Antitumor Antibiotic *CC-1065* by Hetero-Cope Rearrangement of Vinyl *N*-Phenylhydroxamates

The use of the hetero-Cope rearrangement of vinyl *N*-phenylhydroxamates to indoles for the preparation of the 1,2-dihydro-3*H*,6*H*-benzo[1,2-*b*:4,3-*b'*]dipyrrole skeleton, the structural subunits characteristic of the antitumor antibiotic *CC-1065* as well as the phosphodiesterase inhibitors *PDE-I* and *PDE-II* is described.

1. Einleitung. – Das Antibiotikum *CC-1065*, das von *Streptomyces zelensis* [1]¹⁾ produziert wird, wurde mittels Röntgenstrukturanalyse [4] als ein ungewöhnliches Pyrroloindol-Derivat identifiziert. Es besitzt eine hochwirksame Cytotoxizität, eine stark antimikrobielle und eine aussergewöhnliche Antitumor-Aktivität [2] [5]²⁾. *CC-1065* bewirkt eine charakteristisch verspätete Hepatotoxizität, was die klinische Verwendung ausschliesst [7]³⁾.



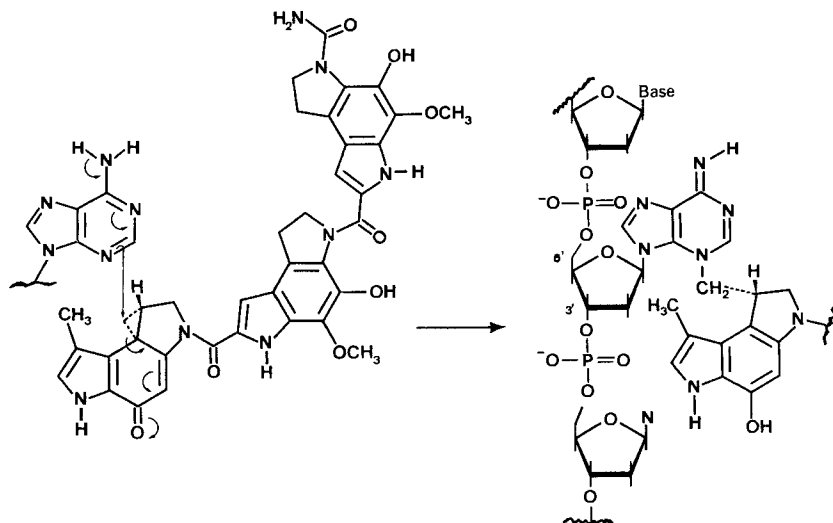
¹⁾ Das Antibiotikum Rachelmycin, isoliert aus *Streptomyces C-329*, ist identisch mit *CC-1065* [2]. Die gleiche Substanz wird auch von *Streptomyces canulus* produziert [3].

²⁾ Übersicht über Biosynthese, Pharmakologie und Toxikologie von *CC-1065* vgl. [6].

³⁾ Grosse Anstrengungen wurden unternommen, durch Derivatisierung die cytotoxischen Eigenschaften von *CC-1065* zu vermindern [8].

Studien haben gezeigt, dass *CC-1065* mit seiner helikalen Topologie sich an doppelsträngige B-DNA sequenzspezifisch über fünf Basenpaare (A/GNTTA and AAAAA) – nicht interkalativ – entlang der kleinen Furche anlagert, wo die Cyclopropan Einheit⁴⁾ des linken Teils von *CC-1065* das N(3)-Atom des Adenins irreversibel alkyliert [6] (vgl. *Schema 1*). Damit wird die DNA-Helix überstabilisiert und die DNA-Synthese letztlich unterbrochen.

Schema 1. Alkylierungsmechanismus für die Reaktion von *CC-1065* mit DNA



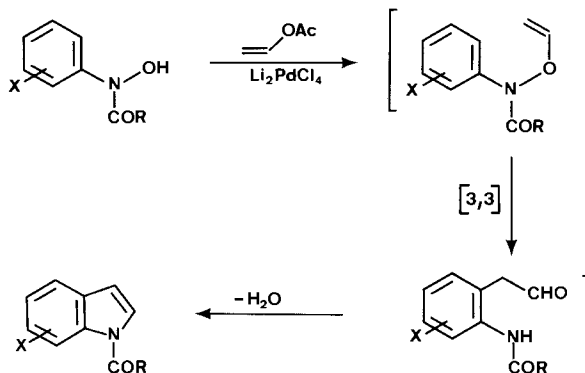
Die zwei 3',5'-cAMP-Phosphodiesterase-Inhibitoren PDE-I und PDE-II (isoliert aus Streptomyces-Stämmen [12]) besitzen die identische 1,2-Dihydro-3*H*,6*H*-pyrrolo[3,2-*e*]-indol-Struktur wie der zentrale und der rechte Teil von *CC-1065*. Die Strukturen der beiden Inhibitoren wurden durch Röntgenstrukturanalyse [13] und Totalsynthesen [14], [15] kurz vor der Entdeckung von *CC-1065* aufgeklärt.

Bedingt durch die aussergewöhnliche Struktur und die biologischen Eigenschaften von *CC-1065* ist es nicht verwunderlich, dass in den letzten Jahren eine grosse Aktivität auf dem Gebiet von Teil- und Totalsynthesen von *CC-1065* und Analogen festzustellen war [16–46]. Im Folgenden berichten wir über unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet.

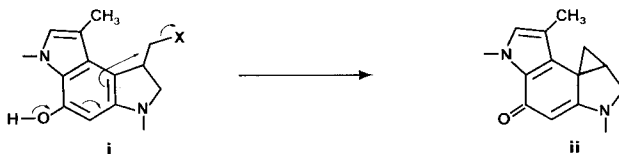
2. Synthesestrategie. – In *PDE-I* und *PDE-II* sowie im rechten und mittleren Teil von *CC-1065* sind 2,3-unsubstituierte Indol-Partialstrukturen vorhanden, welche durch unsere Methode [47] der direkten Vinylierung von *N*-Phenylhydroxamsäuren und anschliessender [3,3]-Umlagerung zu 2,3-unsubstituierten *N*-Acyl-indolen aufbaubar sein sollten (vgl. *Schema 2*)⁵⁾.

⁴⁾ Die absolute Konfiguration am Cyclopropan-Ring von natürlichem (+)-*CC-1065* wurde ursprünglich am Addukt mit DNA bestimmt [9] (DNA als chirales Hilfsreagenz!) und später durch Röntgenstrukturanalyse von Derivaten [10] sowie durch Totalsynthese von (+)- und (–)-*CC-1065* [11] bestätigt.

⁵⁾ Die beiden natürlichen Indole marinen Ursprungs Glossobalol und Balanoglossol sowie ein indolhaltiges Promutagen aus Favabohnen wurden erfolgreich mit dieser Methode hergestellt [48][49].

Schema 2. *Vinylierung von N-Phenylhydroxamsäuren und anschliessende [3,3]-Umlagerung zu Indolen*

Die Cyclopropapyrroloindol-Struktur des linken Teils von *CC-1065* wurde bisher vor allem mit der Methode der *intramolekularen para-Alkylierung*⁶⁾ (vgl. *Schema 3*) aufgebaut [8] [10] [11] [24] [28] [30] [32] [37] [39] [43] [44] [46]⁷⁾.

Schema 3. *Aufbau der Cyclopropapyrroloindol-Struktur ii mittels intramolekularer para-Alkylierung*

In *Schema 3* ist zu erkennen, dass in **i** die beiden stickstoffhaltigen 5Ringe in Position 3 eine C_1 -Einheit tragen. Beide Ringe sollten ebenfalls durch die [3,3]-Umlagerung von Vinyl-*N*-phenylhydroxamaten – entweder direkt oder verbunden mit einer nachträglichen Funktionalisierung in 3-Stellung – aufbaubar sein.

Einzig die 2-Indolcarbonsäure-Teilstrukturen in *PDE-I*, *PDE-II* im rechten bzw. mittleren Teil von *CC-1065* sollten (vor- oder nachgängig zur Hetero-*Cope*-Umlagerung) auf übliche Art und Weise hergestellt werden⁸⁾.

3. Synthesen. – 1. *Aufbau von PDE-I, PDE-II, bzw. dem rechten und mittleren Teil von CC-1065 (Schema 4).* a) *Ring A vor Ring B.* Bei dieser Synthese sollte der Ring **B** nachträglich am Indol-2-carbonsäure-Derivat **A** durch eine Hetero-*Cope*-Umlagerung⁹⁾ aufgebaut werden. Dazu ist das Indol **B** das geeignete Zwischenprodukt, welches seinerseits durch Nitren-Cyclisierung aus dem Azidozimtsäure-Derivat **C** hergestellt werden

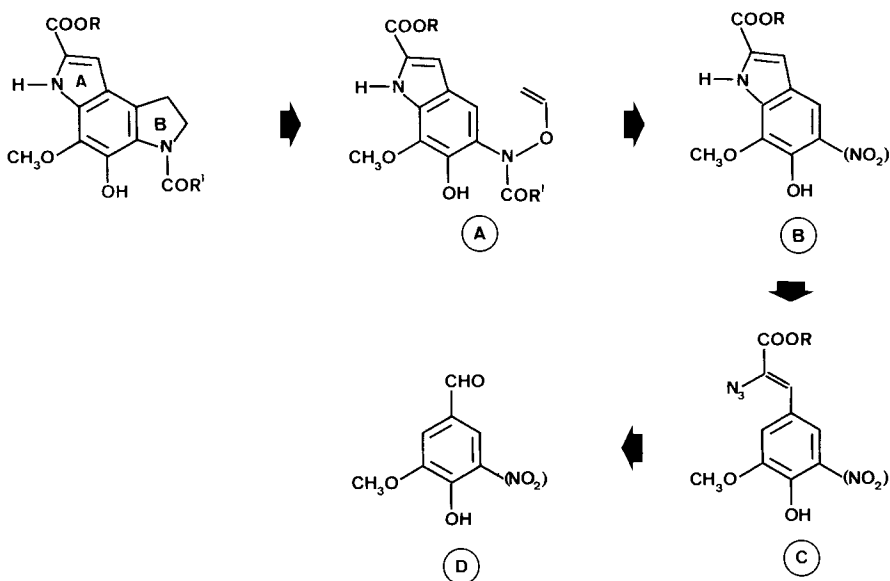
⁶⁾ *Winstein* beschrieb als erster den Aufbau des instabilen Spiro[2.5]octa-4,7-dien-6-ons nach diesem Prinzip [50].

⁷⁾ Was die Versuche anbelangt, den Cyclopropan-Ring über die intramolekulare Carben-Addition (Photolyse von Chinondiazo-Verbindungen) zu bilden, vgl. [40][42] und [51]. Betreffend den Aufbau von *CC-1065* und Analogen mittels bereits vorgebildeter Cyclopropan-Einheit, vgl. [17][52].

⁸⁾ Für eine neue Übersicht über Chemie und Synthesen von 2-Indolcarbonsäure-Derivaten, s. [53].

⁹⁾ Für eine kürzlich veröffentlichte Zusammenstellung über Hetero-*Cope*-Umlagerungen, s. [54].

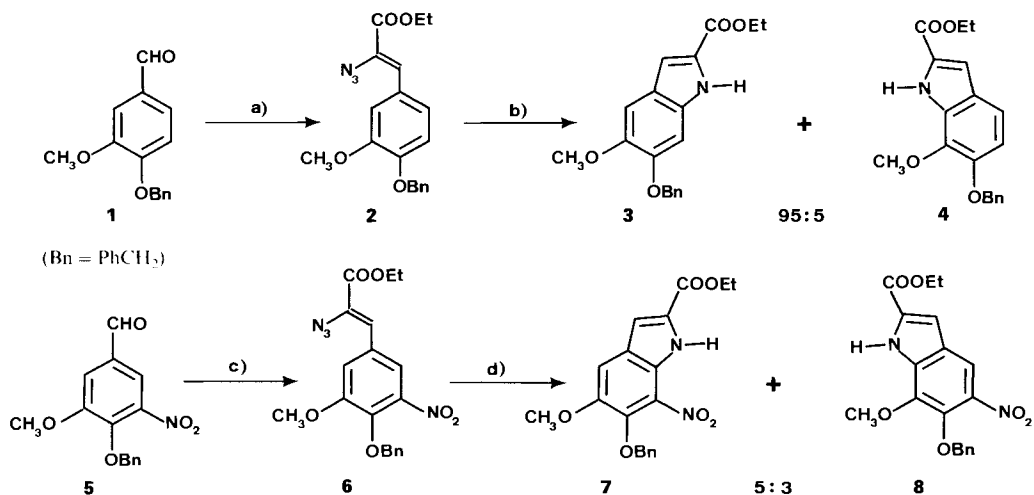
Schema 4. Retrosynthese für PDE-I und PDE-II (Aufbau von Ring A vor Ring B)



sollte. Ungewiss bleibt der Zeitpunkt der Einführung der NO₂-Gruppe: vor oder nach der Bildung des Indols B?

Als erstes wurde *O*-Benzylvanillin **1** mit Azido-acetat zu **2** kondensiert (Schema 5). Die Cyclisierung in siedendem Toluol unter N₂-Abspaltung lieferte das gewünschte Indol **4** nur in Spuren; als Hauptprodukt wurde das Regioisomere **3** identifiziert.

Schema 5

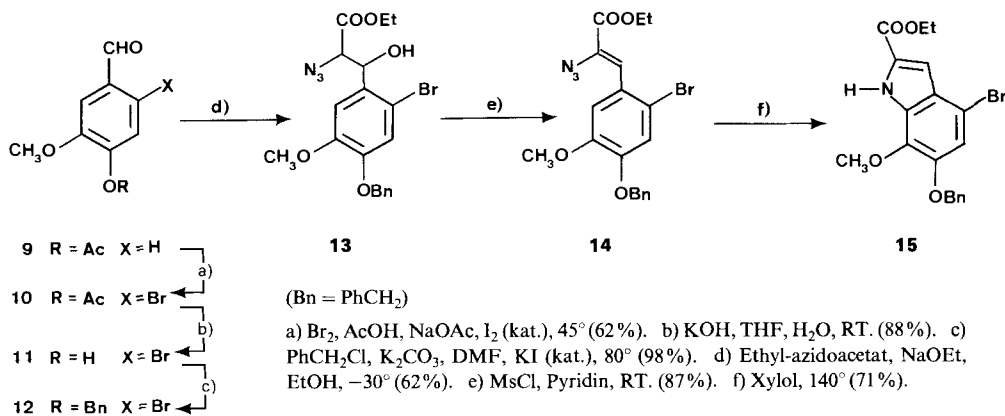


a) Ethyl-azidoacetat, NaOEt, EtOH, -22° (54%). b) Toluol, 120° (94%). c) Ethyl-azidoacetat, NaOEt, EtOH, -30° (70%). d) Xylol, 140° (86%).

Würde eine NO_2 -Gruppe in *meta*-Stellung des Azidozimtsäure-esters **2** eine Verschiebung der Verhältnisse der Regioisomeren bei der Indolcyclisierung bringen? Nitrovanillin wurde zum *O*-Benzyl-Derivat **5** umgewandelt und wiederum mit Azidoessigsäure-ester kondensiert. Die nachträgliche Cyclisierung von **6** in siedendem Xylol lieferte die beiden Indole **7** und **8** im Verhältnis 5:3 ($^1\text{H-NMR}$) zuungunsten des gewünschten Isomeren **8**. Die Strukturzuordnung erfolgte vorläufig durch $^1\text{H-NMR}$ ($\text{H-C}(4)$ des Hauptisomeren **7** bei 7,46 ppm; $\text{H-C}(4)$ des Nebenproduktes **8** bei 8,02 ppm) und definitiv mittels $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie vom Hauptisomeren **7** (das MeO -substituierte $\text{C}(5)$ bei 149,4 ppm koppelt mit dem benachbarten $\text{H-C}(4)$ mit 4 Hz). Die Auftrennung der beiden Isomeren ist durch Kristallisation und anschließende Chromatographie möglich, lieferte aber für das gewünschte Isomere **8** nur 5% Reinausbeute (obwohl in den 86% des Isomerenrohgemischs mit 3:8 vertreten).

Um die Regioisomerenbildung zu vermeiden, musste die *ortho*-Stellung vor der Nitrencyclisierung blockiert werden, z. B. mit später wieder entfernbarem Br. Acetylvanillin **9** wurde zu **10** bromiert und die Ac-Gruppe durch Bn (nach Hydrolyse zu **11**) ersetzt (Schema 6). Die Kondensation von **12** mit Azidoacetat lieferte erstmalig das primäre Additionsprodukt, die β -Hydroxy-azido-Verbindung **13**. Die Eliminierung von H_2O gelang durch Behandlung mit MsCl in trockenem Pyridin. Das Eintragen des auf diese Weise gewonnenen Azidozimtsäure-esters **14** in kochendes Xylol lieferte isomerenfreies Bromo-indol **15**.

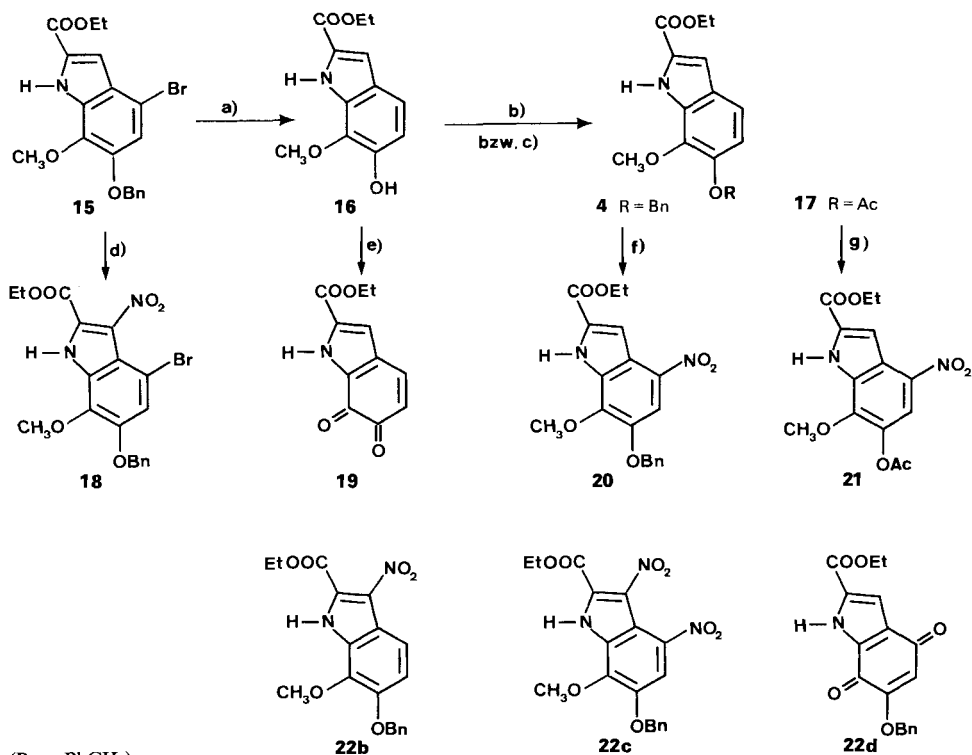
Schema 6



Die Nitrierung des hochsubstituierten Indols **15** ergab das unerwünschte 3-Nitro-Isomere **18** (Schema 7), weshalb das sperrige Br-Atom an C(4) zuerst entfernt werden musste (durch katalytische Hydrierung unter Abspaltung der Bn-Gruppe). Sowohl in **16** als auch in seinen Derivaten **4** und **17** konnte die NO_2 -Gruppe nicht in 5-Stellung eingeführt werden: das Phenol **16** wird unter den Nitrierbedingungen zum *o*-Chinon **19** oxidiert, die *O*-Bn- und die *O*-Ac-Verbindung **4** bzw. **17** werden hauptsächlich in Position 4 nitriert (zu **20** bzw. **21**). Bei der Nitrierung von **4** wurden zusätzlich die Nebenprodukte **22b** (3-nitro), **22c** (3,5-dinitro) und das *p*-Chinon **22d** gebildet.

Reduktion der $\text{C}(2)=\text{C}(3)$ -Bindung von **4** mittels Mg in MeOH zum entsprechenden Dihydroindol **23** (unter gleichzeitiger Umesterung) ermöglichte die Umgehung der Pro-

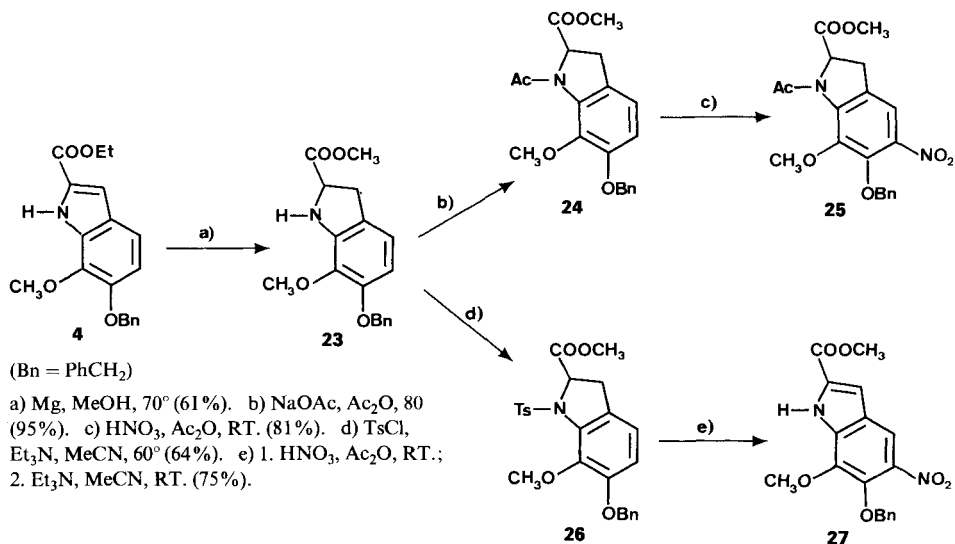
Schema 7



(Bn = PhCH₂)

a) Pd/C, NaOAc, MeOH, THF, RT. (94%). b) BnCl, K₂CO₃, DMF, KI (kat.), 70° (65%). c) Ac₂O, NaOAc, 90° (82%). d) HNO₃, AcOH, Ac₂O, RT. (78%). e) HNO₃, Et₂O, RT. (91%). f) HNO₃, AcOH, 16° (62%). g) HNO₃, AcOH, RT. (90%).

Schema 8

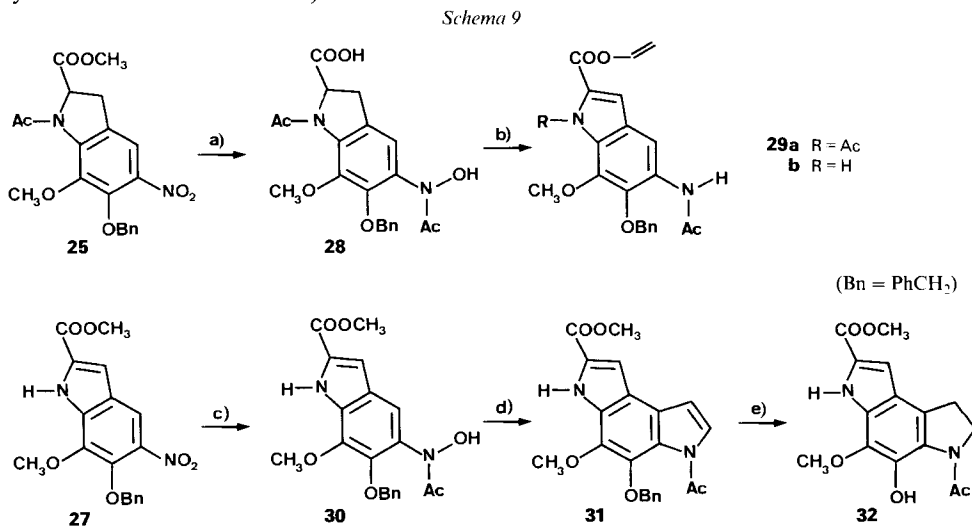


(Bn = PhCH₂)

a) Mg, MeOH, 70° (61%). b) NaOAc, Ac₂O, 80° (95%). c) HNO₃, Ac₂O, RT. (81%). d) TsCl, Et₃N, MeCN, 60° (64%). e) 1. HNO₃, Ac₂O, RT.; 2. Et₃N, MeCN, RT. (75%).

bleme betreffend Nitrierung (*Schema 8*). Das am N-Atom acetylierte bzw. tosylierte Dihydroindol **24** bzw. **26** liess sich in 5-Stellung zu **25** bzw. **27** nitrieren (das intermediär gebildete, labile *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-5-nitroindol-Derivat konnte mit Et₃N unter Eliminierung von *p*-Toluolsulfinsäure leicht in das 5-Nitroindol **27** aromatisiert werden).

Mit **25** und **27** standen endlich zwei geeignet substituierte Nitro-Derivate zur Verfügung, um die Hetero-*Cope*-Umlagerung an den entsprechenden Hydroxamsäuren **28** bzw. **30** (*Schema 9*) vornehmen zu können, welche nach üblicher Prozedur [49] hergestellt wurden (im Falle von **25** begleitet durch Hydrolyse des Methylesters zur Carbonsäure). Vinylierung von **28** brachte eine weitere Enttäuschung: statt der intermediären Bildung des Vinyl-hydroxamats und anschliessender [3,3]-Umlagerung wurde neben der erwarteten Vinylierung der 2ständigen Carbonsäure nur die Redoxreaktion zum *N*-Indolyl-acetamid **29** beobachtet¹⁰⁾.



a) 1. Pt/C, H₂, THF, DMSO, NH₄OH, 15°; 2. AcCl, NaHCO₃, THF, H₂O, 5° (48%). b) Vinyl-acetat, Li₂PdCl₄ (kat.), 55° (25%) **29a**, 49% **29b**. c) 1. Pt/C, H₂, THF, DMSO, NH₄OH, 15°; AcCl, NaHCO₃, THF, H₂O, 5° (29%). d) Vinyl-acetat, Li₂PdCl₄ (kat.), 55° (33%). e) Pd/C, H₂, THF, DMF, RT. (72%).

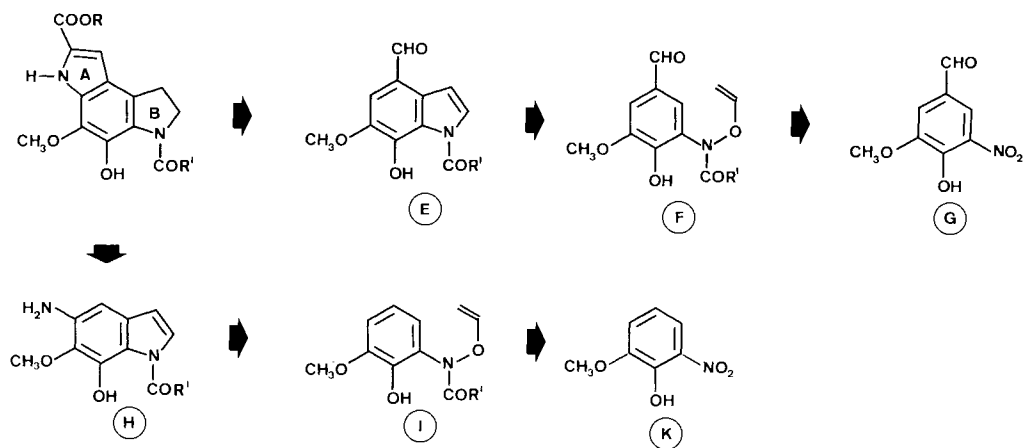
Die Umsetzung der Hydroxamsäure **30** mit überschüssigem Vinyl-acetat in Gegenwart einer katalytischen Menge Li₂PdCl₄ und unter Zusatz von DMSO erbrachte das gesuchte tricyclische System **31**. Die selektive Reduktion der einen Indol-(C=C)-Bindung¹¹⁾ unter gleichzeitiger Entfernung der Bn-Gruppe führte zum bekannten [30] *PDE-II*-Methylester **32**.

b) *Ring B vor Ring A*. Bei dieser Synthesesequenz (vgl. *Schema 10*) sollte der umgekehrte Weg eingeschlagen werden: Aufbau des Indol-Ringes **B** entweder mit einer CHO-Gruppe in 4-Position (**E**) (und Nitren-Ringschluss nach erfolgter Kondensation mit

¹⁰⁾ Zur Diskussion dieser Redoxreaktion, d.h. der Oxidation des 2,3-Dihydro-1*H*-indols zum Indol unter gleichzeitiger (N–O)-Spaltung der Hydroxylamino-Gruppe, vgl. weiter unten.

¹¹⁾ Nach unseren Erfahrungen werden *N*-Acylindole – im Gegensatz zu *N*-unsubstituierten Indolen – über Pd/C rasch und sauber zu 2,3-Dihydro-1*H*-indolen hydriert.

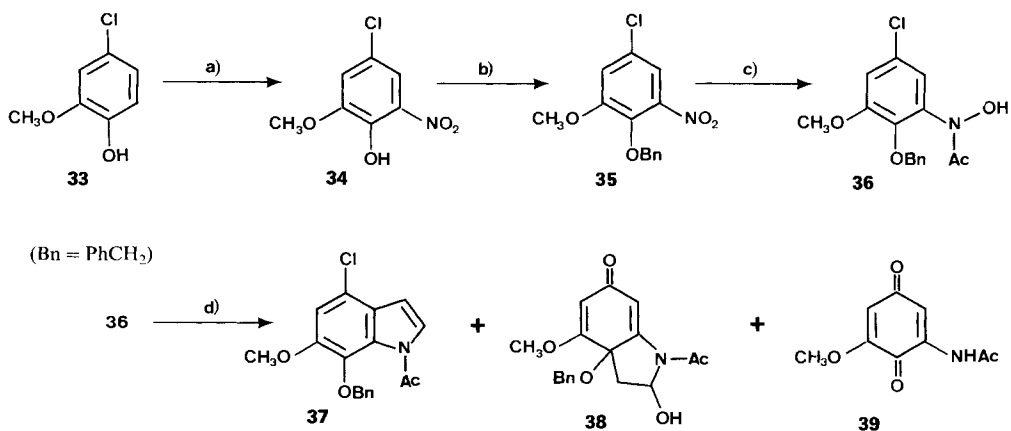
Schema 10. Retrosynthese von PDE-I und PDE-II (Aufbau von Ring B vor Ring A)



Azidoacetat) oder mit einer NH_2 -Gruppe in 5-Position (**H**) (und anschliessender Indol-Synthese nach *Japp-Klingemann* und *Fischer*). Die beiden Indole **E** und **H** sollten über die sigmatrope [3,3]-Umlagerung der intermediär gebildeten Vinyl-hydroxamate **F** und **I** hergestellt werden. Günstige Ausgangsverbindungen für diese Synthesen wären **G** und **K**.

2-Methoxyphenol wurde chloriert (\rightarrow **33**), nitriert (\rightarrow **34**) und zu **35** *O*-benzyliert (*Schema 11*). Die NO_2 -Gruppe in **35** wird über Pd/C in THF mit Zusatz von NH_3 und DMSO [49] zur NHOH-Gruppe reduziert und sofort zur Hydroxamsäure **36** acetyliert. Die *in situ* Vinylierung mit Vinyl-acetat unter Pd-Katalyse und der anschliessende Ringchluss führten in mässiger Ausbeute zum gewünschten Indol **37**. Neben 23% Edukt und dem *O*-acetylierten Edukt (11%, vgl. *Exper. Teil*) wurden zwei weitere Produkte, **38** und

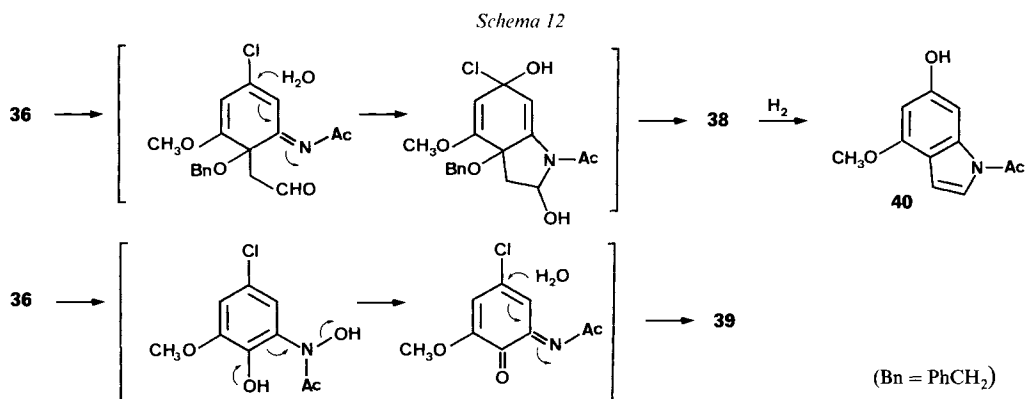
Schema 11



a) HNO_3 , AcOH, 10° (41%). b) BnCl, K_2CO_3 , DMF, KI (kat.), 80° (98%). c) 1. Pt/C, H_2 , THF, DMSO, NH_4OH , 15° ; 2. AcCl, NaHCO_3 , THF, H_2O , 0° (83%). d) Vinyl-acetat, Li_2PdCl_4 (kat.), 50° .

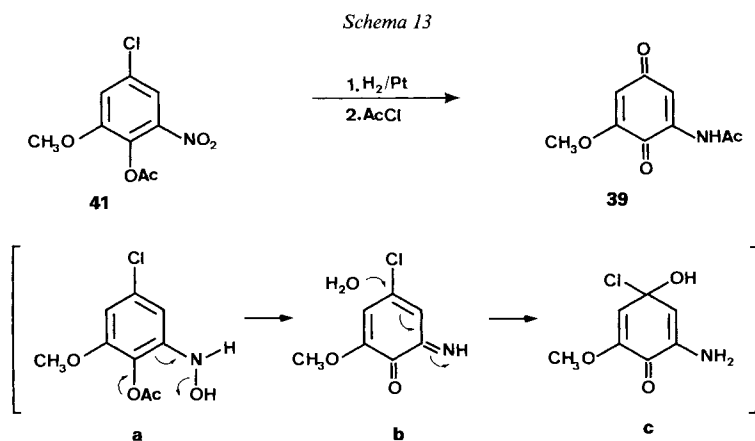
39, isoliert und identifiziert, die für den Mechanismus unserer Indol-Synthese sowie für die wenig untersuchte Chemie von Hydroxamsäuren von Interesse sind.

Der Ringschluss zu **38** (*cis/trans*-Gemisch) zeigt die [3,3]-Umlagerung in Richtung der besetzten *o*-Position unter Erhalt dieser Gruppe (hier der BnO-Gruppe). Anschließend erfolgt ein Angriff von H₂O (entstanden bei der Reaktion zu **37**) und die Eliminierung von Cl zum chinoiden Indol-Derivat **38** (vgl. *Schema 12*), dessen Struktur mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie sowie durch die katalytische Hydrierung zu **40** abgesichert ist.



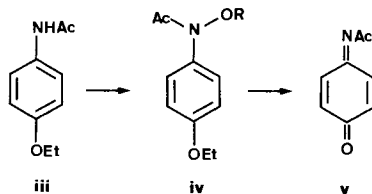
Die Bildung des Chinons **39** aus **36** kann durch eine Redoxreaktion, wie wir sie bereits bei der Reaktion **28** → **29** angetroffen haben, erklärt werden; die elektronenliefernde Gruppe ist hier in *o*-Stellung zur NHOH-Gruppe.

Das Chinon **39** kann auch durch katalytische Hydrierung von **41** – unter typischen Bedingungen für die Reduktion der NO₂-Gruppe zur NHOH-Gruppe – und anschließender Acetylierung in 75% Ausbeute gewonnen werden (vgl. *Schema 13*). Auch hier dürfte auf der Hydroxylamin-Stufe **a** die aryloge Eliminierung von H₂O zum *o*-Chinonimin **b** die beste Erklärung für die Bildung von **39** aus **41** sein.

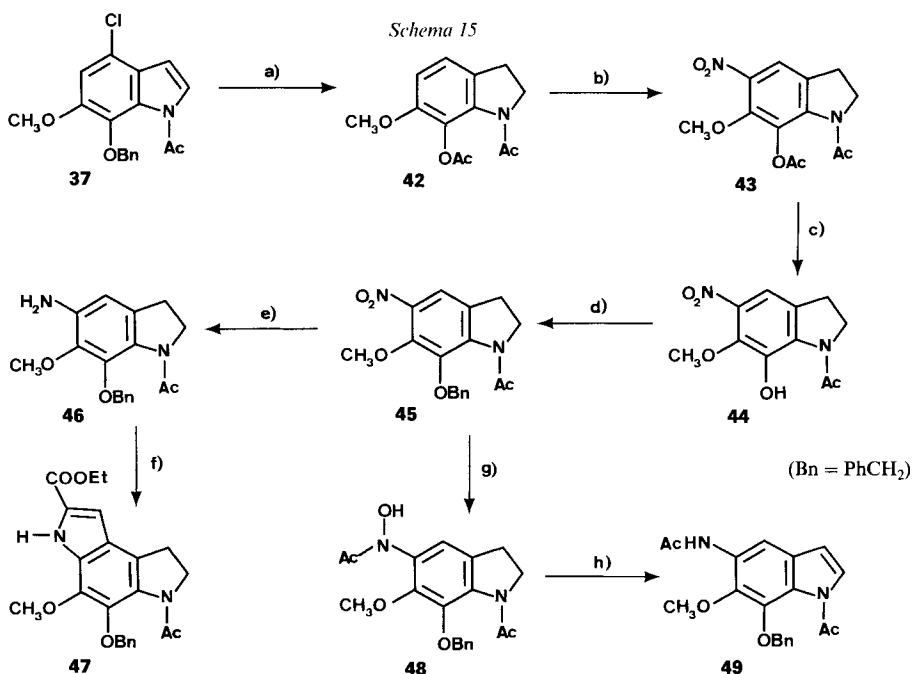


Obwohl die hier vorgestellte Elimination an *N*-Phenylhydroxylaminen, die in *o/p*-Stellung elektronenliefernde Substituenten tragen, nie explizit beschrieben wurde, darf angenommen werden, dass die Reaktion schon mehrfach unbeachtet ablief. So wurde bei der Reduktion von 5-Nitro-7-bromindolin mit *Raney*-Nickel/H₂ im alkalischen Medium 5-Aminoindol erhalten [55]. Bei der Metabolisierung von Phenacetin (**iii**) entsteht das Lebertoxin *N*-Acetyl-*p*-chinonimin (**v**); als weiterer Metabolit wurde dabei auch ein Glucuronid (Formel **iv** in *Schema 14*, R = Glucuronyl) der entsprechenden Hydroxamsäure nachgewiesen [56].

Schema 14. Möglicher Metabolismus von Phenacetin (**iii**) über das Glucuronid **iv** zum Lebertoxin **v**



Die katalytische Hydrierung der (C(2)=C(3))-Bindung in **37** (unter Entfernung des Chlors und Spaltung der Bn-Gruppe) lieferte nach der *O*-Acetylierung das Indolin **42** (vgl. *Schema 15*), welches in 5-Stellung nitriert werden konnte. Nach Hydrolyse der



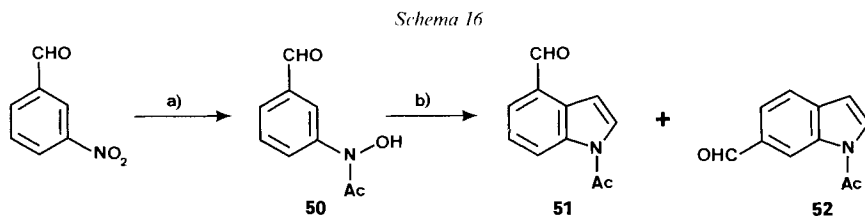
a) Pd/C, H₂, NaOAc, Ac₂O (89%). b) HNO₃, Ac₂O, 5 (82%). c) NaOH, EtOH, 10 (89%). d) BnCl, K₂CO₃, DMF, KI (kat.), 80° (99%). e) Pt/C, H₂, THF, RT (80%). f) 1. NaNO₂, H₂O, HCl, 0°; 2. Ethyl-2-methylacetoacetat, NaOH, H₂O, EtOH, 10°; 3. HCOOH, 75° (45%). g) 1. Pt/C, H₂, THF, DMSO, NH₄OH, 15°; 2. AcCl, NaHCO₃, THF, H₂O, 0° (36%). h) THF, 55° (49%).

O-Ac-Gruppe in **43** wurde das bekannte [14] Nitroindolin **44** erhalten, welches nach Reduktion der NO₂-Gruppe mit Ethyl- α -methylacetat in einer *Japp-Klingemann*-Reaktion mit anschliessender Indolisierung nach *Fischer* in *PDE-II* übergeführt wurde [14].

Wie in [14] beschrieben, verläuft die *Japp-Klingemann*-Reaktion mit dem Reduktionsprodukt von **44** und anschliessender Indolisierung nach *Fischer* unbefriedigend (11–13%), was wir der freien phenolischen Gruppe zuschreiben. Nach Einführung der Bn-Gruppe (\rightarrow **45**) liefert die analoge Sequenz (über **46**) in befriedigenden Ausbeuten das tricyclische System **47** (*Fischer*-Indolisierung mit HCOOH statt HCl, da sonst teilweise Debenzylierung erfolgte).

Die zu **46** entsprechende Hydroxamsäure **48** konnte wohl hergestellt werden, sie ist jedoch nur im festen Zustand stabil. In Lösung beobachtet man wiederum Eliminierung von H₂O zum Indol **49**.

Wie in der Retrosynthese in *Schema 10* aufgezeigt, sollte eine weitere Synthesesequenz über ein 3-Formyl-*N*-phenylhydroxylamino-Derivat **F** verlaufen. In erster Linie war hier abzuklären, inwieweit Hydroxylamine mit einer zusätzlichen Aldehyd-Funktion in der Molekel überhaupt stabil sind (Gefahr der Bildung von oligomeren Nitronen). In einem Modellversuch wurde *m*-Nitrobenzaldehyd zum entsprechenden Hydroxylamin reduziert (H₂, Pt/C, THF, DMSO, NH₄OH, 15°). Wurde die Reduktionslösung zu lange stehengelassen oder zu stark eingedampft, konnte nur ein unlösliches, höhermolekulares Pulver isoliert werden. Wurde hingegen das kalte, filtrierte Hydriergemisch ohne Aufarbeitung sofort acetyliert, konnte die stabile Hydroxamsäure **50** in 47% Ausbeute isoliert werden (*Schema 16*). Die Umsetzung von **50** mit überschüssigem Vinyl-acetat in Gegenwart von 5% Li₂PdCl₄ lieferte die beiden isomeren Indolcarbaldehyde **51**¹²⁾ und **52** im Verhältnis von 3:2.

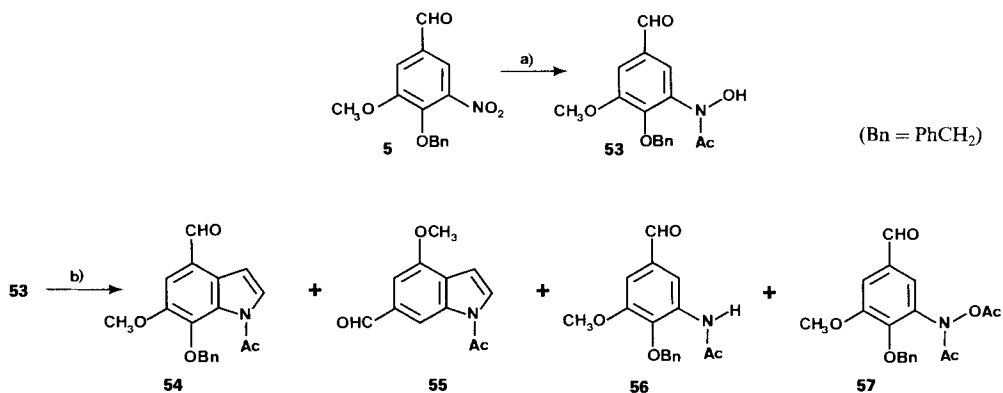


a) 1. Pt/C, H₂, THF, DMSO, NH₄OH, 15°; 2. AcCl, NaHCO₃, THF, H₂O, 0° (47%). b) Vinyl-acetat, LiPdCl₄ (kat.), 50° (46% **51**, 30% **52**).

Mit den am Modell gefundenen Reaktionsbedingungen konnte nun die Synthese von **E** (s. *Schema 10*) angegangen werden. Das Nitrovanillin-Derivat **5** wurde unter den oben angegebenen Reaktionsbedingungen in die Hydroxamsäure **53** übergeführt (*Schema 17*). Die Umsetzung mit überschüssigem Vinyl-acetat und katalytischer Menge Li₂PdCl₄ ergab neben den Nebenprodukten **56** und **57** ein (1:1)-Gemisch der beiden Indole **54** und **55**, die chromatographisch aufgetrennt wurden. Bei der Bildung von **55** verläuft die [3,3]-Umlagerung in Richtung der mit dem BnO-Rest blockierten

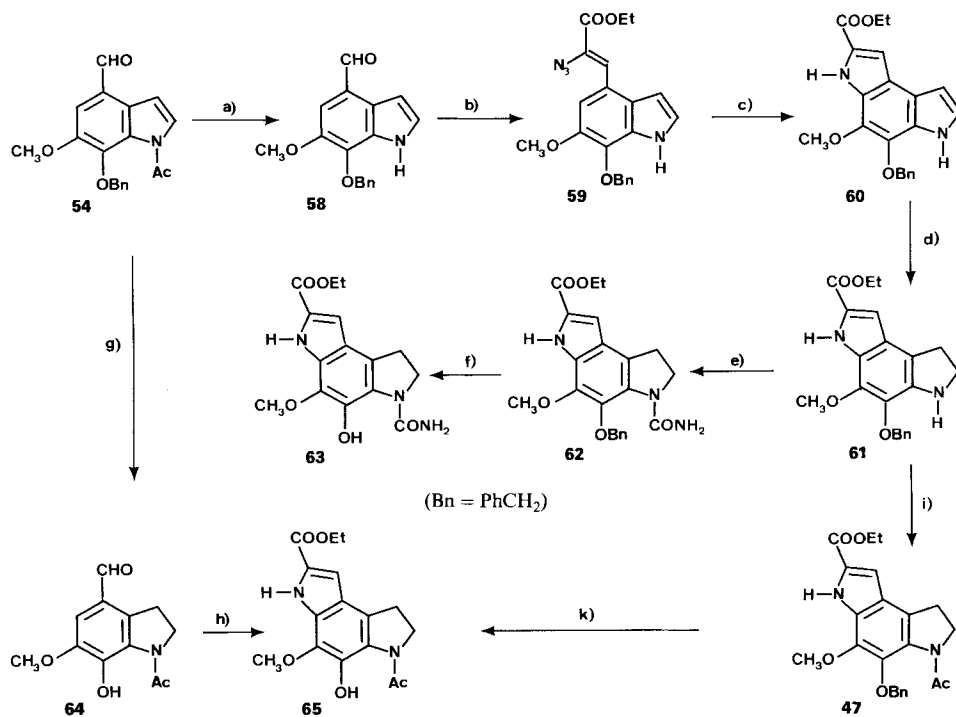
¹²⁾ Indol-4-carbaldehyd ist eine geeignete Ausgangsverbindung, um in die Reihe der Ergotalkaloide zu gelangen [57]. Der hier beschriebene Zugang zu dieser Verbindung ist trotz der Abtrennung seines Isomeren rasch und bequem.

Schema 17



a) 1. Pt/C, H₂, THF, DMSO, NH₄OH, 15°; 2. AcCl, NaHCO₃, H₂O, MeCN, Et₂O, 10° (62%). b) Vinyl-acetat, Li₂PdCl₄ (kat.), 50° (13% **54**, 13% **55**, 19% **56**, 19% **57**, 33% **53**).

Schema 18



a) NaOH, MeOH, RT. (91%). b) Ethyl-2-azidoacetat, NaOEt, EtOH, THF, -65° (72%). c) Xylol, 140 (92%). d) NaBH₃CN, AcOH, 15° (48%). e) NaOCN, AcOH, 5° (90%). f) Pd/C, H₂, THF (89%). g) Pd/C, H₂, THF, 77%. h) 1. Ethyl-2-azidoacetat, NaOEt, THF, -65° (72%); 2. Xylol, 140° (33%). i) NaOAc, Ac₂O, 80° (78%). k) Pd/C, H₂, THF, 85%.

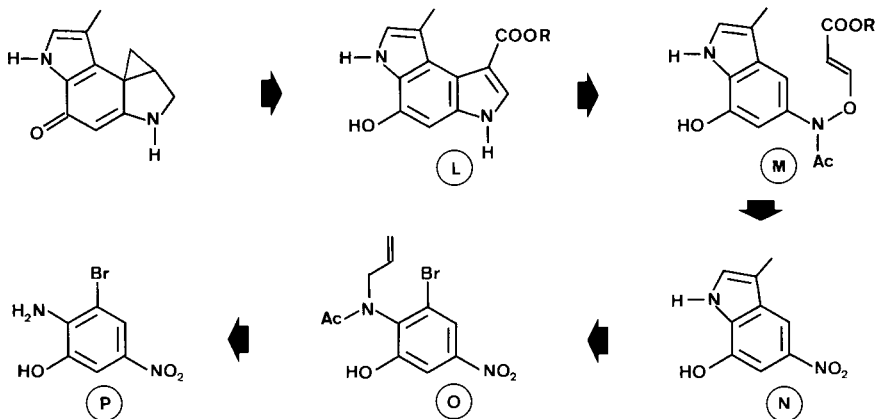
o-Stellung, wie wir dies schon bei der Umsetzung **36** → **38** (*Schema 11*) beobachtet haben, jetzt aber unter Austritt der *BnO*-Gruppe.

Die direkte Kondensation von **54** mit Ethyl-2-azidoacetat in Gegenwart von NaOEt war infolge der labilen *N*-Ac-Gruppe am Indol-2-carbonsäure-Derivat mit Schwierigkeiten verbunden, die sich durch vorgängige Desacetylierung zu **58** umgehen liessen (*Schema 18*): mit vierfachem Überschuss an Azido-acetat wurde das Zimtsäure-Derivat **59** (72%) erhalten, welches sich unter Rückfluss in Xylol zum Tricyclus **60** (92%) umsetzen liess. Die Reduktion der elektronenreicheren Doppelbindung an **60** erfolgte nach erprobter Methode [58] mit NaCNBH₃ zum Pyrrolo-indolin **61**. Die nachfolgende Umsetzung mit NaOCN in H₂O/AcOH führte zum Carbamoyl-Derivat **62**, die anschließende Debenzylierung lieferte den schon beschriebenen [15] *PDE-I*-Ethylderivat **63**.

Die Entfernung der unsubstituierten (C(2)=C(3))-Bindung kann auch vorgängig an **54** erfolgen: die Hydrierung (Pd/C) lieferte das *N*-Acetylindolin **64** (unter Erhaltung der Formyl-Gruppe und unter Abspaltung der *Bn*-Gruppe). Die Kondensation mit Azidoacetat und die nachfolgende thermische Cyclisierung führten in mässiger Ausbeute zum *PDE-II*-Ethylderivat **65**. Bessere Ausbeuten an **65** wurden erhalten, wenn **61** zu **47** acetyliert und anschliessend debenzyliert wurde.

2. *Aufbau des linken Teils von CC-1065*. Wie in der *Einleitung* beschrieben, ist der Aufbau des tetracyclischen linken Teils von *CC-1065* über die *intramolekulare para*-Alkylierung des Tricyclus **i** (vgl. *Schema 3*) mehrmals erfolgreich durchgeführt worden. *Magnus et al.* [30] und *Rees* und Mitarbeiter [24] zeigten, dass Strukturen des Typs **L** (*Schema 19*) gut geeignet sind, rasch zu **i** zu gelangen. Unser Konzept für die Synthese

Schema 19. *Retrosynthese für den linken Teil von CC-1065*

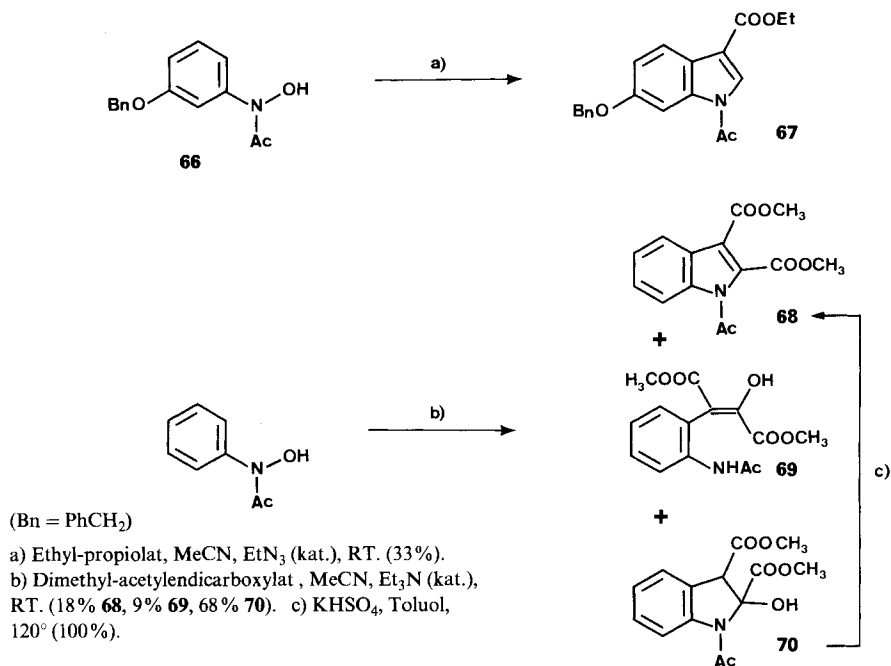


des Tricyclus **L** bestand darin, die Indol-3-carbonsäure-Teilstruktur wiederum durch eine [3,3]-Umlagerung (mit **M**) anzugehen. Das benötigte Skatol-Derivat sollte *via* Pd-katalysierte Cyclisierung von *N*-allyl-2-bromoanilin **O** hergestellt werden¹³⁾.

Die *intramolekulare* 1,4-Addition einer *N*-Phenylhydroxamsäure an die Acetylen-carbonsäure-Gruppe, begleitet von einer spontanen *Hetero-Cope*-Umlagerung, ist von

¹³⁾ Indolisierungen dieser Art sind eben von *Hegedus* [59] in einer Übersicht zusammengefasst worden.

Schema 20



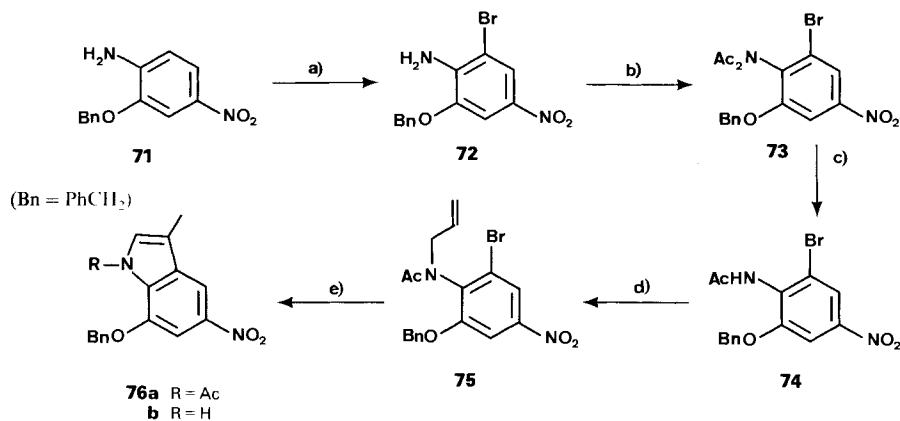
Coates and Hutchins beschrieben worden [60]. Als erstes überprüften wir in Modellreaktionen, ob auch die *intermolekulare* Variante zu realisieren ist. Die Hydroxamsäure **66** (Schema 20) wurde mit Ethyl-propiolat in Gegenwart einer katalytischen Menge Et₃N umgesetzt und lieferte *via* Addition, Umlagerung und Kondensation in einem Schritt das Indol-3-carbonsäure-Derivat **67** in mässiger Ausbeute¹⁴⁾. Die Umsetzung von *N*-Acetyl-*N*-phenylhydroxylamin mit Dimethyl-acetylendicarboxylat führte *via* 1,4-Addition zur erwarteten [3,3]-Umlagerung. Erstmals wurde hier das direkte Umlagerungsprodukt **69** gefasst, das vollständig enolisiert vorliegt. Hauptprodukt war das Kondensationsprodukt **70**, das Folgeprodukt von **69**. Im weiteren fiel das Indol **68** als Nebenprodukt an, welches in quantitativer Ausbeute aus **70** mittels wasserentziehenden Mitteln (vgl. *Exper. Teil*) erhalten wurde.

Gestützt auf die Ergebnisse dieser Vorversuche konnte die eigentliche Synthese zum linken Teil von *CC-1065* begonnen werden. 2-Amino-5-nitrophenol wurde zu **71** *O*-benzylisiert und anschliessend mit NBS zu **72** bromiert (vgl. *Schema 21*). Die *N*-Acetylierung von **72** mit Ac₂O lieferte das *N,N*-Diacetylanilin **73**, welches mit NaOH in MeOH partiell zur Monoacetyl-Verbindung **74** verseift wurde. Nach der Allylierung zu **75** erfolgte der Pd-katalysierte Ringschluss in guter Ausbeute zum *N*-Acetylskatol **76a** (bei der Aufarbeitung hydrolysierte dieses teilweise zu **76b**).

Die Reduktion der NO₂-Gruppe in **76a** zum entsprechenden Hydroxylamin und sofortige Acetylierung lieferte die Hydroxamsäure **77**, welche analog den Modellverbin-

¹⁴⁾ Mit diesem Prinzip haben wir [61] und andere [62] auch einen einfachen Zugang in die Reihe der *Amaryllis*-Alkaloide (Hippadin, Pratorinin *etc.*) gefunden.

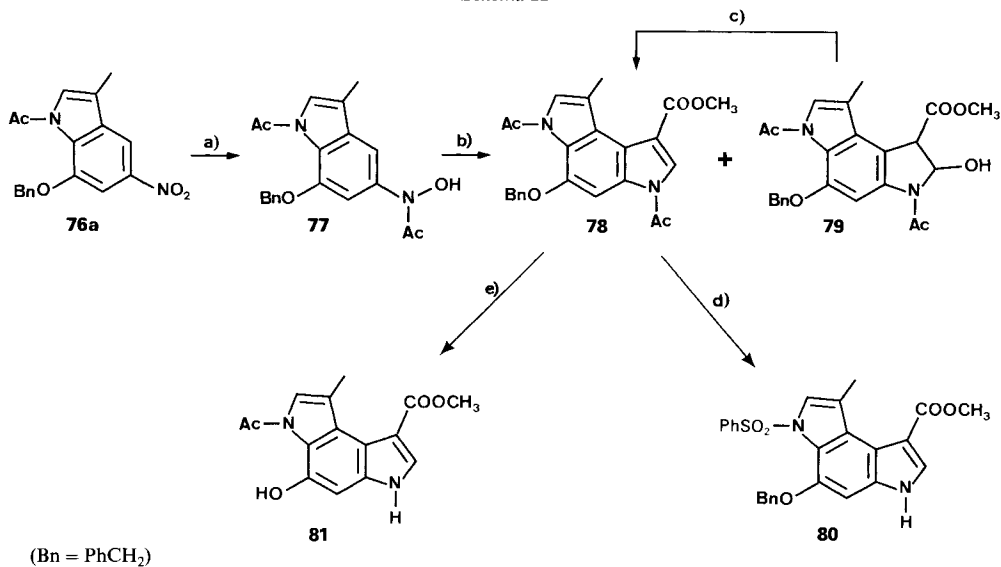
Schema 21



a) NBS, MeCN, 55 (97%). b) Ac₂O, DMAP (kat.), 100° (87%). c) NaOH, MeOH, RT. (98%). d) Allyl-bromid, Na₂CO₃, DMF, 120° (60%), e) Pd(OAc)₂ P(Tol₃)₂, Bu₃N, Toluol, 120° (74% **76a**, 18% **76b**).

dungen mit Propiolester *in situ* zum Vinyl-hydroxamat umgesetzt wurde (Schema 22). Spontane Hetero-Cope-Umlagerung führte zu den Tricyclen **78** und **79**; **79** konnte mit einer katalytischen Menge TsOH in kochendem Toluol in **78** übergeführt werden. Nach Entfernung der beiden Ac-Gruppen in **78** (NaOH, MeOH) und anschließender *N*-Benzosulfonylierung wurde **80** erhalten, dessen Ethyl-ester schon beschrieben wurde [24].

Schema 22



a) 1. Pt/C, H₂, THF, DMSO, NH₄OH, 15°; 2. AcCl, NaHCO₃, THF, H₂O, 0° (70%). b) Methyl-propiolat, THF, DMSO, Et₃N (kat.), RT. (22% **78**, 49% **79**). c) TsOH (kat.), Toluol, 120° (79%). d) 1. NaOH, MeOH, RT.; 2. PhSO₂Cl, NaH, THF, 70° (40%). e) Pd/C, H₂, MeOH (66%).

Für die Debenzylierung wurde der diacetylierte Tricyclus **78** mit Pd/C in MeOH hydriert. Dabei wurde gleichzeitig die labilere der beiden Ac-Gruppen zu **81** abgespalten. Sowohl **80** als auch **81** sind geeignete Derivate für die Synthese des linken Teils von CC-1065 [24][30].

4. Zusammenfassung. – Das Prinzip der Vinylierung von *N*-Phenylhydroxamsäuren mit Vinyl-acetat (Pd-katalysiert) bzw. mit Propiolat (basenkatalysiert) und der anschließenden Hetero-Cope-Umlagerung der *in situ* gebildeten Vinyl-ester führt an hochsubstituierten Derivaten zu komplexen, sonst schwerzugänglichen Indolen. Sind *o*- oder *p*-ständige, elektronenliefernde Substituenten zur NHOH-Gruppe vorhanden, tritt vor der *O*-Vinylierung die konkurrenzierende Eliminierung von H₂O unter Spaltung der (N–O)-Bindung mehr oder weniger stark in Erscheinung. Im Hinblick auf die aufgezeigten Synthesen des rechten und mittleren Tricyclus von CC-1065 muss als weiterer Nachteil die Bildung von Regioisomeren – auch bei blockierter *o*-Stellung – in Kauf genommen werden¹⁵).

Die hier vorgestellte Partialsynthese des linken Teils von CC-1065 darf als bisher bester präparativer Zugang zu diesem System bezeichnet werden.

Dr. T. Winkler sei für die Interpretation der ¹³C-NMR-Spektren herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp. und Sdp.: nicht korrigiert. IR: in ν [cm⁻¹]; Perkin Elmer 298. ¹H- und ¹³C-NMR: Bruker WM 250, Bruker AM 300, Bruker AM 400, Varian T60, Varian H 100 und Varian XL 300. Für alle Produkte wurden befriedigende Mikroanalysenresultate erhalten.

1. 4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyd (**1**). Zu einem Gemisch von 50,0 g (0,33 mol) Vanillin, 0,3 g KI, 73,0 g (0,53 mol) K₂CO₃ und 340 ml DMF werden bei 80° unter Rühren 56,0 g (0,44 mol) PhCH₂Cl getropft und 1 h bei 80° nachgerührt. Das Gemisch wird auf H₂O gegossen, ausgerührt, und der Niederschlag wird abfiltriert, nachgewaschen und getrocknet: 76,8 g (96%) **1** als weisse Kristalle. Schmp. 60°. IR (CHCl₃): 1680 (CO). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 4,00 (s, CH₃); 5,28 (s, CH₂O); 7,02 (d, *J* = 9,5, H–C(5)); 7,3–7,5 (m, 7 arom. H); 9,05 (s, CHO).

2. Ethyl-2-azido-3-[4'-(benzyloxy)-3'-methoxyphenyl]prop-2-enoat (**2**). In 55 ml EtOH werden 1,84 g (0,08 mol) Na aufgelöst und dann wird auf –22° abgekühlt. Dazu wird eine Lsg. von 4,85 g (0,02 mol) **1** in 10,33 g (0,08 mol) Ethyl-azidoacetat so getropft, dass die Temp. –10° nicht übersteigt. Das dicker werdende Gemisch wird 30 min bei –15° weitergerührt, mit THF (50 ml) verdünnt und bis zur RT. stehengelassen. Dann wird auf Eis gegossen, nachgerührt und abgenutscht. Nach Lufttrocknung erhält man 3,81 g (54%) **2** als gelbe Kristalle. Schmp. 89° (Zers.). Aus dem Filtrat können nach Extraktion mit Toluol weitere 1,55 g (22%) **2** gewonnen werden. IR (CHCl₃): 2120 (N₃); 1705 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,38 (t, *J* = 7, CH₃CH₂); 3,94 (s, CH₃O); 4,34 (q, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,18 (s, PhCH₂O); 6,82 (s, H–C(3)); 6,88 (d, *J* = 9, H–C(5)); 7,25–7,40 (m, 6 arom. H); 7,51 (d, *J* = 2, H–C(2')). MS: 353 (M⁺), 325, 234, 91.

3. Ethyl-6-(benzyloxy)-5-methoxyindol-2-carboxylat (**3**). Zu 100 ml Toluol unter Rückfluss werden 3,53 g (10 mmol) **2**, gelöst in 30 ml Toluol, getropft. Die Lsg. wird 2 h weiter unter Rückfluss gekocht, dann eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Et₂O kristallisiert: 3,05 g (94%) **3**. Schmp. 131°. IR (CHCl₃): 3450 (NH); 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,38 (t, *J* = 7, CH₃CH₂); 3,91 (s, CH₃O); 4,36 (q, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,16 (s, PhCH₂O); 6,82, 7,07 (2s, H–C(4), H–C(7)); 7,11 (d, *J* = 1,5, H–C(3)); 7,25–7,45 (m, 5 arom. H); 8,90 (br. s, NH). MS: 325 (M⁺), 234, 188, 91. In der Mutterlauge ist das zu **3** isomere Indol, Ethyl-6-(benzyloxy)-7-methoxyindol-2-carboxylat (**4**), mit den folgenden typischen ¹H-NMR-Signalen nachzuweisen: 6,85 (d, *J* = 9, H–C(5)); 7,10 (d, *J* = 3, H–C(3)); 7,25 (d, *J* = 9, H–C(4)).

¹⁵) Bemerkenswerterweise konnte die Regioisomerenbildung wohl im Vinylierungssystem mit Vinyl-acetat (Pd-katalysiert), nicht aber mit Acetylen-carboxylaten (Et₃N-katalysiert) beobachtet werden.

4. *Herstellung von 4.* Zum Gemisch von 50,0 (0,213 mol) **16**, 47,6 g (0,344 mol) K_2CO_3 , 0,2 g KI und 250 ml DMF werden unter Rühren bei 70° 35,6 g (0,283 mol) $PhCH_2Cl$ getropft. Das Gemisch wird 5 h bei 70° weitergerührt und dann auf Eis gegossen. Das ausgeschiedene Öl wird mit $CHCl_3$ extrahiert. Der Extrakt wird mit H_2O gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Toluol/ $AcOEt$ 4:1). Die eingedampfte Hauptfraktion wird mit Et_2O kristallisiert: 44,93 g (65%) **4**. Schmp. 81–82°. IR ($CHCl_3$): 3450 (NH); 1705 (CO). 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 1,40 (t, $J = 7$, CH_3CH_2); 4,00 (s, CH_3O); 4,36 (t, $J = 7$, CH_3CH_2); 5,13 (s, $PhCH_2O$); 6,85 (d, $J = 9$, H–C(5)); 7,10 (d, $J = 3$, H–C(3)); 7,25 (d, $J = 9$, H–C(4)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 9,10 (br. s, NH). MS: 325 (M^+), 234, 188, 91. Eine kleine Vorfraktion (0,58 g) besteht aus *N,O*-dibenzylisiertem **16**. Schmp. 71–72°. MS: 415 (M^+), 324, 91.

5. *4-(Benzyloxy)-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyd (5).* Unter Rühren werden zu 50,0 g (0,254 mol) 5-Nitrovanillin, 56,4 g (0,4 mol) K_2CO_3 , 0,23 g KI und 260 ml DMF bei 80° 42,5 g (0,4 mol) $PhCH_2Cl$ getropft. Die orange Suspension wird 7 h bei 80° weitergerührt und dann auf Eis gegossen. Nach 2 h Ausrühren wird filtriert und mit H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen bei 40° i. V. erhält man 57,6 g (78%) **5** als gelbe Kristalle. Schmp. 57–58°. IR ($CHCl_3$): 1705 (CO). 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 4,00 (s, CH_3); 5,26 (s, CH_2); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 7,62 (d, $J = 2$, H–C(2)); 7,80 (d, $J = 2$, H–C(6)); 9,92 (s, CHO). MS: 287 (M^+), 91.

6. *Ethyl-2-azido-3-(4'-benzyloxy-3'-methoxy-5'-nitrophenyl)prop-2-enoat (6).* In eine vorbereitete Lsg. von $NaOEt/EtOH$ (1,84 g Na in 55 ml $EtOH$) wird bei –30° unter Rühren eine Lsg. von 5,75 g (0,02 mol) **5**, 10,33 g (0,8 mol) Ethyl-azidoacetat und 50 ml THF getropft, so dass die Temp. –10° nicht übersteigt. Nach 1 h Weiterrühren bei –10° wird das Gemisch auf Eis gegossen. Die klebrige Masse wird durch Dekantieren isoliert, in $MeOH$ aufgenommen und erneut auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird filtriert, getrocknet und anschliessend mit Et_2O digeriert: 5,6 g (70%) **6**. Schmp. 85–86°. IR ($CHCl_3$): 2130 (N_3); 1705 (CO). 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1,40 (t, $J = 7$, CH_3CH_2); 3,96 (s, CH_3O); 4,36 (q, $J = 7$, CH_3CH_2); 5,20 (s, $PhCH_2O$); 6,78 (s, H–C(3)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 7,62, 7,78 (2 d, $J = 1,5$, H–C(2'), H–C(6')).

7. *Ethyl-6-(benzyloxy)-5-methoxy-7-nitroindol-2-carboxylat (7) und Ethyl-6-(benzyloxy)-7-methoxy-5-nitroindol-2-carboxylat (8).* Zu 500 ml Xylol unter Rückfluss werden portionenweise 30,0 g (75,3 mmol) **6** gegeben (ca. 2 h). Die Lsg. wird noch 30 min unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Im Rückstand sind die Indole **7** und **8** im Verhältnis 5:3 vertreten (NMR). Durch Digerieren aus Et_2O werden 7,2 g (26%) isomerenreines **7** (Schmp. 112–113°) isoliert. 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1,44 (t, $J = 7$, CH_3CH_2); 3,96 (s, CH_3O); 4,42 (q, $J = 7$, CH_3CH_2); 5,22 (s, $PhCH_2O$); 7,20 (d, $J = 1,5$, H–C(3)); 7,30–7,40 (m, 3 arom. H); 7,46 (s, H–C(4)); 7,55–7,60 (m, 2 arom. H); 9,94 (br. s, NH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 160,7 (CO); 149,4 (C(4)); $^2J(C(5), H-C(4)) = 4$; 144,5 (C(6)); 136,4 (C(1'), C(7)); 129,4 (C(3a)), 128,8, 128,5, 128,4 (arom. C); 125,2 (C(7a)); 124,4 (C(2)); 110,0 (C(4)); 108,7 (C(3)); 76,3 ($PhCH_2O$); 61,4 (CH_3CH_2O); 57,0 (CH_3O); 14,4 (CH_3CH_2). MS: 370 (M^+).

Das eingedampfte Filtrat wird über Kieselgel mit Toluol/ $CHCl_3$ 1:1 chromatographiert. Man erhält neben Mischfraktionen 1,38 g (5%) isomerenreines **8**. Schmp. 142–143°. 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1,44 (t, $J = 7$, CH_3CH_2); 4,09 (s, CH_3O); 4,44 (q, $J = 7$, CH_3CH_2); 5,18 (s, $PhCH_2O$); 7,29 (d, $J = 1,5$, H–C(3)); 7,35–7,55 (m, 5 arom. H); 8,02 (s, H–C(4)); 9,16 (br. s, NH). MS: 370 (M^+), 324, 279, 91.

8. *5-Bromo-4-formyl-2-methoxyphenyl-acetat (10).* Zu einem Gemisch aus 67,5 g (0,348 mol) Acetylvanillin, 67,5 $NaOAc$, 0,9 g I_2 und 315 ml $AcOH$ werden unter Rühren bei 45° 61,1 g (0,382 mol) Br_2 getropft. Das Gemisch wird 2 h bei 45° weitergerührt, dann 16 h bei RT. stehengelassen. Der dicke, rot gefärbte Kristallbrei wird abgenschüttelt: 81,6 g rosa Kristalle, in denen noch etwas Edukt enthalten ist. Durch Digerieren in kaltem $AcOEt$ erhält man 58,85 g (62%) **10** als weisse Kristalle. Schmp. 109–110°. IR ($CHCl_3$): 1765, 1690 (CO). 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 2,30 (s, Ac); 3,85 (s, CH_3O); 7,36, 7,52 (2 s, H–C(3), H–C(6)); 10,24 (s, CHO). MS: 272/274 (M^+), 230/232, 229/231, 43.

9. *2-Bromo-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (11).* Zu einer Lsg. von 50,0 g (0,183 mol) **10** in 400 ml THF wird eine Lsg. von 22,82 g (0,4 mol) KOH in 100 ml H_2O getropft. Nach 2 h Weiterrühren bei RT. wird auf H_2O gegossen, mit 6N HCl auf pH 2 gestellt und 1 h nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet: 37,0 g (88%) **11**. Schmp. 174–175°. IR ($CHCl_3$): 3510 (OH); 1680 (CHO). 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 3,93 (s, CH_3); 6,35 (br. s, OH); 7,16 (s, H–C(3)); 7,40 (s, H–C(6)); 10,16 (s, CHO). MS: 230/232 (M^+), 229/231.

10. *4-(Benzyloxy)-2-bromo-5-methoxybenzaldehyd (12).* Zu einem gerührten und 80° warmen Gemisch aus 22,0 g (96 mmol) **11**, 21,29 g (0,154 mol) K_2CO_3 , 0,09 g KI und 100 ml DMF werden 16,02 g (0,128 mol) $PhCH_2Cl$ getropft. Nach 3 h Weiterrühren bei 80° wird das Gemisch auf Eis gegossen und verrührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O nachgewaschen und bei 50° getrocknet: 30,3 g (98%) **12**. Schmp. 96°. IR ($CHCl_3$): 1690 (CO).

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 3,83 (s, CH₃); 5,16 (s, CH₂); 7,03 (s, H-C(3)); 7,25–7,40 (m, 6 arom. H); 9,02 (s, CHO).

11. *Ethyl-2-azido-3-hydroxy-3-[2'-bromo-4'-(benzyloxy)-5'-methoxyphenyl]propanoat (13)*. Zu der frisch zubereiteten Lsg. von 14,7 g (0,64 mol) Na in 500 ml EtOH wird unter Rühren bei –30° die Lsg. von 82,7 g (0,64 mol) Ethyl-azidoacetat, 50,0 g (0,16 mol) **12** und 150 ml THF derart getropft, dass –20° nicht überschritten werden. Dann wird 1,5 h weitergerührt und die gelbe Suspension auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert und in AcOEt aufgenommen. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird in Et₂O digeriert: 44,77 g (62%) **13**. Schmp. 133° (Zers.). IR (CHCl₃): 3590 (OH); 2120 (N₃); 1735 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,34 (t, J = 7, CH₃CH₂); 2,66 (d, J = 5, OH); 3,94 (s, CH₃O); 4,18 (d, J = 3,5, H-C(2)); 4,34 (q, J = 7, CH₃CH₂); 5,14 (s, PhCH₂O); 5,57 (dd, J = 5, 3,5, H-C(3)); 7,03, 7,20 (2 s, H-C(3'), H-C(6')); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H). Mit D₂O-Zusatz verschwindet d bei 2,66 ppm und dd bei 5,57 ppm wird zu d mit J = 3,5 Hz. MS: 449/451 (M⁺), 321/323, 91. In Spuren ist das zweite Isomere mit d bei 4,10 ppm und dd bei 5,32 ppm zu erkennen.

12. *Ethyl-2-azido-3-[2'-bromo-4'-(benzyloxy)-5'-methoxyphenyl]prop-2-enoat (14)*. Zu einer Lsg. von 57,7 g (0,128 mol) **13** in 320 ml Pyridin (über KOH getrocknet) werden 12,63 g (0,154 mol) MsCl getropft. Das Gemisch wird 16 h bei RT. gerührt, auf Eis gegossen und 2 h nachgerührt. Der gebildete Niederschlag wird filtriert, mit H₂O gewaschen und i. V. getrocknet: 47,9 g (87%) **14**. Schmp. 130° (Zers.). IR (CHCl₃): 2120 (N₃); 1715 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,42 (t, J = 7, CH₃CH₂); 3,94 (s, CH₃O); 4,39 (t, J = 7, CH₃CH₂); 5,16 (s, PhCH₂O); 7,12, 7,24 (2 s, H-C(3'), H-C(6')); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 7,85 (s, H-C(3)). MS: 403/405 (M⁺ – 28), 312/314, 266/268, 91.

13. *Ethyl-6-(benzyloxy)-4-bromo-7-methoxyindol-2-carboxylat (15)*. Zu 250 ml Xylol unter Rückfluss werden innert 30 min 20,0 g (46 mmol) **14** gegeben (starke N₂-Entwicklung). Nach 30 min Weiterkochen wird die Lsg. eingedampft. Der Rückstand wird in kaltem Et₂O digeriert: 13,2 g (71%) **15**. Schmp. 122–123°. IR (CHCl₃): 3450 (NH); 1710 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,43 (t, J = 7, CH₃CH₂); 4,00 (s, CH₃O); 4,40 (q, J = 7, CH₃CH₂); 5,15 (s, PhCH₂O); 7,12 (s, H-C(5)); 7,16 (d, J = 2, H-C(3)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 9,00 (br. s, NH). MS: 403/405 (M⁺), 312/314, 266/268, 91.

14. *Ethyl-6-hydroxy-7-methoxyindol-2-carboxylat (16)*. Das Gemisch aus 200,0 g (0,495 mol) **15**, 40,6 g NaOAc (wasserfrei), 1 l MeOH und 1 l THF wird über 10 g Pd/C (5%) bei 22° und Normaldruck hydriert. Nach 3,5 h ist die Hydrierung beendet (H₂-Aufnahme 102%). Das Hydriergemisch wird filtriert und auf 1/3 eingengt. Das Konzentrat wird auf Eis gegossen, ausgerührt und der Niederschlag wird mit H₂O gewaschen und getrocknet: 109,4 g (94%) **16** als beige Kristalle. Schmp. 135–136°. IR (KBr): 3380, 3340 (NH, OH); 1695 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,40 (t, J = 7, CH₃CH₂); 4,00 (s, CH₃O); 4,44 (q, J = 7, CH₃CH₂); 5,60 (s, OH); 6,84 (d, J = 9, H-C(5)); 7,18 (d, J = 3,5, H-C(3)); 7,32 (d, J = 9, H-C(4)); 8,92 (s, NH). MS: 235 (M⁺), 189.

15. *Ethyl-6-acetoxy-7-methoxyindol-2-carboxylat (17)*. Ein Gemisch bestehend aus 107 g (0,455 mol) **16**, 107,0 g NaOAc und 1 l Ac₂O wird 1 h unter Rühren bei 90° gehalten, anschliessend auf Eis gegossen und ausgerührt. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 118,95 g (82%) **17**. Schmp. 82–83°. IR (CHCl₃): 3440 (NH); 1755, 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,42 (t, J = 8, CH₃CH₂); 2,38 (s, Ac); 4,00 (s, CH₃O); 4,41 (q, J = 8, CH₃CH₂); 6,48 (d, J = 9, H-C(5)); 7,20 (d, J = 2, H-C(3)); 7,36 (d, J = 9, H-C(4)); 9,00 (br. s, NH). MS: 277 (M⁺), 235, 189, 43.

16. *Ethyl-6-(benzyloxy)-4-bromo-7-methoxy-3-nitroindol-2-carboxylat (18)*. Zu einer Suspension von 2,02 g (5 mmol) **15** in 20 ml Eisessig und 10 ml Ac₂O werden bei RT. 3,2 g HNO₃ (100%) getropft. Das Gemisch wird 2 h gerührt und dann auf Eis/H₂O gegossen. Der klebrige Niederschlag wird in AcOEt aufgenommen, mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 4:1): 1,75 g (78%) **18**. Schmp. 111°. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,36 (t, J = 7, CH₃CH₂); 4,05 (s, CH₃O); 4,43 (q, J = 7, CH₃CH₂); 5,20 (s, PhCH₂O); 7,25 (s, H-C(5)); 7,35–7,55 (m, 5 arom. H); 9,11 (br. s, NH). ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 158,9 (t, CO); 148,5 (q, C(6)); 136,0 (m, C(1')); 134,2 (m, C(7)); 132,0 (d, C(3)); 129,4 (d, C(2)); 128,7 (C(3'), C(5')); 128,4 (C(4')); 127,6 (C(2'), C(6')); 120,5 (d, C(7a)); 118,0 (d, C(5)); 114,6 (dd, C(3a)); 106,2 (dd, C(4)); 72,6 (CH₂O); 62,7 (CH₃CH₂); 61,4 (CH₃O); 14,0 (CH₃CH₂). MS: 448/450 (M⁺), 402/404, 357/359, 311/313, 91.

17. *Ethyl-6,7-dihydro-6,7-dioxindol-2-carboxylat (19)*. Zu einer Lsg. von 10,0 g (42,5 mmol) **16** in 300 ml Et₂O werden bei RT. innerhalb von 10 min 4,12 g (42,5 mmol) HNO₃ (65%) getropft. Das Gemisch wird anschliessend 18 h weitergerührt. Die entstandene Suspension wird abfiltriert. Der Filterrückstand wird mit Et₂O gewaschen und getrocknet: 8,45 g (91%) **19** als orange Kristalle. Schmp. > 250°. ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 1,30 (t, J = 7, CH₃CH₂); 4,24 (q, J = 7, CH₃CH₂); 6,02, 7,46 (2d, J = 10, H-C(4), H-C(5)); 6,90 (s, H-C(3)); 13,56 (br. s, NH). MS: 221 (M⁺ + 2), 219 (M⁺), 191, 189, 175, 147, 145, 117, 44.

18. *Nitrierung von 4*. Zu einer Lsg. von 8,7 g (26,8 mmol) **4** in 300 ml AcOH werden bei 16° unter gutem Rühren 2,55 g (4 mmol) HNO₃ (100%) in 10 ml AcOH getropft (10 min). Nach 1 h weiterem Rühren wird die Suspension abfiltriert und der Filterkuchen beiseite gestellt. Das Filtrat wird auf Eis/H₂O gegossen und ausgerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Nach dem Digerieren in Et₂O werden 5,22 g (54%) *Ethyl-6-(benzyloxy)-7-methoxy-4-nitroindol-2-carboxylat* (**20**) als gelbes Pulver erhalten. Schmp. 174–175°. IR (KBr): 3330 (NH); 1700 (CO). ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,37 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂); 4,04 (*s*, CH₃O); 4,38 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,31 (*s*, PhCH₂O); 7,3–7,5 (*m*, 5 arom. H); 7,55 (*d*, *J* = 2, H–C(3)); 8,10 (*s*, H–C(5)); 12,70 (*br. s*, NH). MS: 370 (*M*⁺), 279, 233, 91. Der beiseite gestellte Filterkuchen wird in CHCl₃ gelöst und über Kieselgel chromatographiert (CHCl₃). Neben weiteren 0,8 g (8%) **20** werden folgende Produkte erhalten: 0,95 g (9%) *Ethyl-6-(benzyloxy)-7-methoxy-3-nitroindol-2-carboxylat* (**22b**) als Harz (¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,50 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂); 4,16 (*s*, CH₃O); 4,58 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,30 (*s*, PhCH₂O); 7,12 (*dd*, *J* = 9, H–C(5)); 7,40 (*br. s*, 5 arom. H); 7,81 (*dd*, *J* = 9, H–C(4)). MS: 370 (*M*⁺), 279, 233, 91), 0,9 g (7%) *Ethyl-6-(benzyloxy)-7-methoxy-3,4-dinitroindol-2-carboxylat* (**22c**) (Schmp. 154–155°. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,42 (*t*, *J* = 9, CH₃CH₂); 4,22 (*s*, CH₃O); 4,44 (*q*, *J* = 9, CH₃CH₂); 5,28 (*s*, PhCH₂O); 7,47 (*br. s*, 5 arom. H); 8,05 (*s*, H–C(5)). MS: 415 (*M*⁺), 369, 91) und 0,43 g (5%) *Ethyl-6-(benzyloxy)-4,7-dihydro-4,7-dioxindol-2-carboxylat* (**22d**) (Schmp. 266°. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,31 (*t*, *J* = 9, CH₃CH₂); 4,29 (*q*, *J* = 9, CH₃CH₂); 5,11 (*s*, PhCH₂O); 6,10 (*s*, H–C(5)); 7,06 (*s*, H–C(3)); 13,70 (*br. s*, NH). MS: 325 (*M*⁺), 297, 188, 91, 44).

19. *Ethyl-6-(acetoxyl)-7-methoxy-4-nitroindol-2-carboxylat* (**21**). Zu einer Lsg. von 5,0 g (15,66 mmol) **17** in 25 ml AcOH werden unter Rühren 1,01 g (16 mmol) HNO₃ (100%) in 3 ml AcOH so gegeben, dass 20° nicht überschritten wird. Da das Gemisch unrührbar wird, werden 75 ml AcOH zugegeben. Nach 40 min Weiterrühren wird die gelbe Suspension auf Eis gegossen und ausgerührt. Der Niederschlag wird mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 4,56 g (90%) **21**. Schmp. 172–173°. IR (CHCl₃): 3420 (NH); 1740, 1715 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,46 (*t*, *J* = 8, CH₃CH₂); 2,44 (*s*, Ac); 4,16 (*s*, CH₃O); 4,50 (*q*, *J* = 8, CH₃CH₂); 7,86 (*d*, *J* = 2, H–C(3)); 7,97 (*s*, H–C(5)); 9,36 (*br. s*, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 168,9 (*q*, COOEt); 161,0 (*br. t*, COEt); 143,3 (*m*, C(7)); 135,6 (*d*, *J* = 5, C(6)); 135,4 (*d*, *J* = 5, C(4)); 131,1 (*dd*, *J* = 7,5, 3, C(7a)); 130,9 (*dd*, *J* = 7, 4, C(2)); 121,1 (*td*, *J* = 6,5, 3, C(3a)); 117,0 (*d*, C(5)); 108,8 (*ddd*, C(3)); 61,9 (CH₃CH₂); 61,2 (CH₃O); 21,0 (CH₃CO); 14,4 (CH₃CH₂). MS: 322 (*M*⁺), 280, 234, 43.

20. *Methyl-6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-7-methoxyindol-2-carboxylat* (**23**). Zu 20,0 g (62 mmol) **4** in 400 ml MeOH werden unter Rühren portionenweise 14,35 g (0,59 mol) Mg-Späne gegeben. Nach einer Induktionsperiode von 30 min beobachtet man starkes Schäumen und einen Temp.-Anstieg bis Rückfluss. Anschliessend wird 1,5 h unter Rückfluss gekocht und nach dem Erkalten wird mit 3N HCl auf pH 2 gestellt und auf H₂O eingetragen. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat beiseitegestellt. Der Filterkuchen wird mit viel AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit bigem Filtrat vereinigt und mit NH₄OH (30%) auf pH gestellt. Die org. Schicht wird abgetrennt, mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 4:1): 23,9 g (61%) **23** als Öl. IR (CHCl₃): 1720 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,26 (*dd*, *J* = 6, 13, H_a–C(3)); 3,37 (*dd*, *J* = 10, 13, H_b–C(3)); 3,74 (*s*, CH₃O); 3,90 (*s*, CH₃O); 4,46 (*dd*, *J* = 6, 10, H–C(2)); 5,08 (*s*, CH₂O); 6,36, 6,70 (*2dd*, *J* = 10, H–C(4), H–C(5)); 7,25–7,55 (*m*, 5 arom. H). MS: 313 (*M*⁺), 91.

21. *Methyl-1-acetyl-6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-7-methoxyindol-2-carboxylat* (**24**). Das Gemisch aus 12,0 g (37 mmol) **23**, 20,7 g AcONa und 120 ml Ac₂O wird 1,5 h bei 80° gerührt und anschliessend auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 12,53 g (95%) **24** als weisse Kristalle. Schmp. 98–99°. IR (CHCl₃): 1740 (CO); 1640 (Ac). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,33 (*s*, AcN); 3,04 (*dd*, *J* = 12,5, 1,5, H_a–C(3)); 3,44 (*dd*, *J* = 10, 12,5, H_b–C(3)); 3,68 (*s*, CH₃O); 3,82 (*s*, CH₃O); 5,12 (*dd*, *J* = 13, CH₂O); 6,77 (*AB*, *J* = 9, H–C(4), H–C(5)); 7,3–7,5 (*m*, 5 arom. H). MS: 355 (*M*⁺), 313, 254, 91, 43.

22. *Methyl-1-acetyl-6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-5-nitroindol-2-carboxylat* (**25**). Zu einer eisgekühlten Lsg. von 12,5 g (35,2 mmol) **24** in 250 ml Ac₂O werden unter Rühren 2,22 g (35,2 mmol) HNO₃ (100%) getropft. Dann wird 7 h bei RT. gerührt und anschliessend auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgentscht und mit H₂O nachgewaschen. Nach dem Trocknen wird mit Et₂O digeriert: 11,44 g (81%) **25** als gelbe Kristalle. Schmp. 128–129°. IR (CHCl₃): 1750, 1670 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,33 (*s*, Ac); 3,10 (*dd*, *J* = 16,5, 1,5, H_a–C(3)); 3,48 (*dd*, *J* = 10, 16,5, H_b–C(3)); 3,74 (*s*, CH₃O); 3,86 (*s*, CH₃O); 5,24 (*AB*, *J* = 11, CH₂O); 5,40 (*dd*, *J* = 10, 1,5, H–C(2)); 7,3–7,5 (*m*, 6 arom. H), wobei bei 7,42 das *s* von H–C(4) erkennbar ist). ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 170,8 (COOCH₃); 169,9 (CH₃CO); 147,1 (C(6)); 143,5 (C(7)); 141,3 (C(5)); 139,1 (C(7a)); 135,7 (C(1) von Ph); 128,8 (C(3a)); 128,6 (C(3), C(5) von Ph); 128,4 (C(4) von Ph); 128,35 (C(2), C(6) von Ph); 116,3 (*dt*, C(4)); 76,7 (PhCH₂); 62,9 (C(2)); 60,6 (CH₃O); 52,7 (CH₃COO); 32,3 (*ddt*, C(3)); 23,0 (CH₃CO). MS: 400 (*M*⁺), 358, 312, 299, 91, 43. Die Mutterlauge wird über Kieselgel (Toluol/AcOEt 1:1) chromatographiert: neben weiteren 1,3 g (9%) **25** werden aus einer Vorfraktion 0,75 g (5%) *Methyl-1-acetyl-6-(benzyloxy)-7-methoxy-5-nitroindol-2-*

carboxylat gewonnen. Schmp. 145°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,78 (s, Ac); 3,96 (s, CH₃O); 4,02 (s, CH₃O); 5,23 (s, CH₂O); 7,35–7,50 (m, 5 arom. H); 7,86 (s, H–C(3)); 8,08 (s, H–C(4)).

23. Methyl-6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-1-(p-toluolsulfonyl)indol-2-carboxylat (**26**). Eine Lsg. von 9,8 g (31,3 mmol) **23** in 200 ml MeCN wird bei 60° mit 5,69 g (31,3 mmol) TsCl in 15 ml MeCN versetzt. Anschliessend werden 3,17 g (31,3 mmol) Et₃N in 20 ml MeCN so zugegeben, dass das Gemisch nie alkalisch wird (Dosierzeit ca. 8 h). Nach weiteren 8 h Rühren bei 60° wird das Gemisch auf Eis/H₂O aufgetragen und das ausgeschiedene Öl wird mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/Et₂O 18:1): 9,26 g (64%) **26** als Öl. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 2,40 (s, CH₃); 2,80–3,20 (m, 2 H–C(3)); 3,43 (s, CH₃O); 3,64 (s, CH₃O); 5,02 (s, CH₂); 5,33 (dd, *J* = 4, 8, H–C(2)); 6,63 (s, H–C(4), H–C(5)); 7,35 (br. s, 5 arom. H); 7,30, 7,80 (2dd, *J* = 9, 4 arom. H). MS: 467 (*M*⁺), 291, 91.

24. Methyl-6-(benzyloxy)-7-methoxy-5-nitroindol-2-carboxylat (**27**). Zu einer Lsg. von 8,26 g (17,7 mmol) **26** in 200 ml Ac₂O werden 1,11 g (17,7 mmol) HNO₃ (100%) so getropft, dass die Temp. 15° nicht überschreitet (Eiskühlung). Anschliessend wird noch 1 h weitergerührt und dabei die Temp. auf RT. kommen gelassen. Der gelbe Niederschlag wird abgenutscht und der mit H₂O nachgewaschene Filterkuchen wird in 100 ml MeCN aufgenommen. Dann werden 10 ml Et₃N zugeotropft. Nach 8 h Weiterrühren wird das Gemisch auf H₂O gegossen. Nach dem Ausrühren wird der Niederschlag abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 5,72 g (75%) **27** als gelbes Pulver. Schmp. 136°. IR (KBr): 3320 (NH); 1710 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,93 (s, CH₃O); 4,05 (s, CH₃O); 5,15 (s, CH₂); 7,3–7,5 (m, 6 arom. H); 8,14 (s, H–C(4)); 12,6 (br. s, NH). MS: 356 (*M*⁺), 265, 91.

25. 1-Acetyl-6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-5-(N-hydroxyacetamido)-7-methoxyindol-2-carbonsäure (**28**). Die Lsg. von 2,50 g (6,3 mmol) **25** in 50 ml THF, zu welcher 0,2 g NH₄OH (konz.) und 0,4 g DMSO gegeben wurden, wird über 0,3 g Pt/C (5%) bei 15° hydriert. Nach 45 min ist die Hydrierung beendet (263 ml H₂-Aufnahme, d. h. 93%). Das Hydriergemisch wird filtriert, mit 0,8 g (9,4 mmol) NaHCO₃ in 2 ml H₂O versetzt und unter Rühren werden bei 5° 0,50 g (6,3 mmol) AcCl in 5 ml THF zugeotropft. Nach 1 h Rühren wird das Gemisch auf H₂O gegossen und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit 2*N* NaOH ausgezogen, der wässrige Auszug wird mit 6*N* HCl sauer gestellt und erneut mit AcOEt extrahiert. Nach dem Waschen mit H₂O und dem Trocknen (MgSO₄) wird eingedampft. Der Rückstand wird in Et₂O kristallisiert: 1,24 g (48%) **28**. Schmp. 170–172°. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,10 (br. s, Ac); 2,20 (s, Ac); 2,98 (dd, *J* = 16, 1, H_a–C(3)); 3,52 (dd, *J* = 16, 10, H_b–C(3)); 3,73 (s, CH₃O); 5,02 (AB, *J* = 11, CH₂); 5,21 (dd, *J* = 10, 1, H–C(2)); 6,99 (s, H–C(4)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 10,43 (br. s, OH); 13,05 (br. s, OH). MS: 414 (*M*⁺), 398, 363, 354, 219, 177, 91, 60, 44, 43.

26. Pd-katalysierte Umsetzung von **28** mit Vinyl-acetat. Das Gemisch aus 0,50 g (1,3 mmol) **28**, 0,10 g Li₂PdCl₄ und 10 ml Vinyl-acetat wird 4,5 h bei 55° gerührt. Anschliessend wird mit AcOEt verdünnt, mit H₂O gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das nach dem Eindampfen erhaltene Öl wird über Kieselgel chromatographiert (CHCl₃/AcOEt 18:1): 0,13 g (25%) Vinyl-5-acetamido-1-acetyl-6-(benzyloxy)-7-methoxyindol-2-carboxylat (**29a**) als Öl. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,96 (s, Ac); 2,80 (s, Ac); 3,92 (s, CH₃O); 4,72 (dd, *J* = 2, 7, CH₂=CH); 5,08 (dd, *J* = 2, 14, 1 H, CH₂=); 5,13 (s, CH₂); 7,30 (s, H–C(3)); 7,36 (s, 5 arom. H); 7,40 (dd, *J* = 7, 14, 1 H, CH₂=); 8,34 (s, H–C(4)). MS: 422 (*M*⁺), 380, 289, 247, 203, 91, 43.

Die späteren Fraktionen liefern 0,27 g (49%) Vinyl-5-acetamido-6-(benzyloxy)-7-methoxyindol-2-carboxylat (**29b**). Schmp. 159–160°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,94 (s, Ac); 4,08 (s, CH₃O); 4,72 (dd, *J* = 2, 7, CH₂=CH); 5,08 (dd, *J* = 2, 15, 1 H, CH₂=); 5,14 (s, CH₂); 7,30 (d, *J* = 2, H–C(3)); 7,38 (s, 5 arom. H); 7,44 (dd, *J* = 7, 15, 1 H, CH₂=); 8,94 (br. s, NH). MS: 380 (*M*⁺), 338, 289, 247, 203, 91, 43.

27. Methyl-6-(benzyloxy)-5-(N-hydroxyacetamido)-7-methoxyindol-2-carboxylat (**30**). Die Lsg. aus 1,50 g (4,2 mmol) **27** in 60 ml THF, welcher 0,25 g DMSO und 4 mg NH₄OH (konz.) zugegeben wurden, wird über 0,1 g Pt/C (5%) hydriert. Nach 2¼ h ist die Hydrierung beendet (191,8 ml H₂-Aufnahme, d. h. 102%). Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird mit 0,53 g (6,3 mmol) NaHCO₃ und 2 ml H₂O versetzt und bei 0° mit 0,33 g (4,2 mmol) AcCl acetyliert. Nach 2 h Rühren wird das Gemisch auf H₂O gegossen, ausgerührt und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der klebrige Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 1:1): 0,48 g (29%) **30**. Schmp. 179°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,24 (s, Ac); 3,92, 3,98 (2s, 2 CH₃O); 5,16 (s, CH₂); 7,14 (d, *J* = 2, H–C(3)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 7,76 (s, H–C(4)); 8,90, 11,2 (2 br. s, NH, OH). MS: 384 (*M*⁺), 368, 277, 235, 203, 91, 43.

28. Methyl-6-acetyl-5-(benzyloxy)-4-methoxyppyrolo[3,2-c]indol-2-carboxylat (**31**). Das Gemisch aus 0,38 g (1 mmol) **30**, 0,1 g Li₂PdCl₄, 1 ml DMSO und 10 ml Vinyl-acetat wird 5 h bei 55° gerührt. Nach der Zugabe von 30 ml AcOEt wird mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird chromatogra-

phiert (Kieselgel; Toluol/AcOEt 1:1): 0,14 g (33%) **31** als glasiges Harz. ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 2,51 (s, Ac); 3,98, 4,11 (2s, 2 CH₃O); 5,15 (s, CH₂); 6,85 (d, J = 3, H-C(8)); 7,28 (d, J = 2, H-C(1)); 7,35–7,48 (m, 5 arom. H); 7,53 (d, J = 3, H-C(7)); 8,95 (br. s, NH). MS: 392 (M⁺), 250, 91, 43.

29. *Methyl-3-acetyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxyppyrolo[3,2-e]indol-7-carboxylat (32)*. Die Lsg. von 0,20 g (0,5 mmol) **31** in 25 ml THF und 1 ml DMF wird über 0,05 g Pd/C (5%) bei RT. hydriert. Nach 5 h wird das Hydriergemisch filtriert und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel (Toluol/AcOEt 1:4) liefert 0,12 g (72%) **32**. Schmp. 246–247° ([30]: 244–46°). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 2,30 (s, Ac); 3,21, 4,24 (2 t, J = 8, H-C(1), H-C(2)); 3,81, 3,85 (2s, 2 CH₃O); 7,08 (d, J = 2, H-C(8)); 10,9 (br. s, NH); 12,3 (s, OH). MS: 304 (M⁺), 262, 43.

30. *4-Chloro-2-methoxyphenol (33)*. Zu 248 g (2 mol) Guajacol in 1 l CHCl₃ werden 283,5 g (2,1 mol) SO₂Cl₂ so getropft, dass die Innentemp. von 35° gehalten werden kann (ca. 1,5 h Tropfdauer). Dann wird solange weitergerührt (Temp.-Anstieg auf 60°) bis keine Gas-Entwicklung mehr sichtbar ist (ca. 2 h). Die klare, braune Lsg. wird eingedampft und der Rückstand destilliert: 244,5 g (77%) **33** als klare Flüssigkeit. Sdp. 137–138°/12 mm Hg. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 3,86 (s, CH₃O); 5,2 (br. s, OH); 6,83 (s, 3 arom. H). MS: 158/160 (M⁺), 143/145, 115/117, 51.

31. *4-Chloro-2-methoxy-6-nitrophenol (34)*. In 680 ml AcOH werden 240 g (1,51 mol) **33** bei 5° gelöst. Dazu werden unter Rühren 100,8 g (1,59 mol) HNO₃ (100%) in 182 ml AcOH so getropft, dass die Temp. 10° nicht übersteigt (Tropfzeit ca. 2 h). Dann wird 1 h ohne Kühlbad ausgerührt, auf Eis gegossen und 30 min nachgerührt. Die klebrigen Kristalle werden abfiltriert, in 3,5 l H₂O aufgenommen und auf 55° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und der erhaltene Filterkuchen wird mit kaltem MeOH digeriert (126,8 g (41%) **34**). Schmp. 102–103°. ¹H-NMR (60 MHz, CHCl₃): 3,95 (s, CH₃O); 7,10 (d, J = 3, H-C(3)); 7,70 (d, J = 3, H-C(5)). MS: 203/205 (M⁺).

32. *2-(Benzyloxy)-5-chlor-1-methoxy-3-nitrobenzol (35)*. Zu einer dunkelroten, 80° heissen Suspension von 76,1 g (0,374 mol) **34**, 83,7 g (0,606 mol) K₂CO₃, 0,38 g KI und 380 ml DMF werden unter Rühren 62,4 g (0,493 mol) PhCH₂Cl getropft. Nach 4 h Weiterrühren bei 80° wird die Reaktionsmasse auf Eis gegossen und nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 108,6 g (98%) **35**. Schmp. 69–70°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,94 (s, CH₃O); 5,14 (s, CH₂); 7,08 (d, J = 2,5, H-C(6)); 7,3–7,4 (m, 5 arom. H); 7,45 (d, J = 2,5, H-C(4)). MS: 293/295 (M⁺), 91.

33. *N-[2-(Benzyloxy)-5-chloro-3-methoxyphenyl]acetohydroxamsäure (36)*. Eine Lsg. von 279,5 g (1 mol) **35** in 3 l THF wird mit 33 ml NH₄OH (konz.) und 66 ml DMSO versetzt und bei 15° unter Normaldruck über 15 g Pt/C (5%) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird mit 125 g NaHCO₃ und 450 ml H₂O versetzt. Unter Rühren werden bei 0° 150 g (1,9 mol) AcCl zugetropft und 1,5 h nachgerührt. Das Gemisch wird auf Eis gegossen und ausgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet. Das braune Pulver wird in Et₂O digeriert: 266,8 g (83%) **36** als beiges Pulver. Schmp. 134–135°. IR (CHCl₃): 1650 (CO). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,96 (s, Ac); 3,88 (s, CH₃O); 5,04 (s, CH₂); 6,92, 7,04 (2 d, J = 2, H-C(4), H-C(6)); 7,3–7,4 (m, 5 arom. H); 9,15 (br. s, OH). MS: 321/323 (M⁺), 305/307, 279/281, 91, 43.

34. *Pd-katalysierte Vinylierung von 36*. Ein Gemisch aus 241 g (0,75 mol) **36**, 3,7 l Vinylacetat und 22,5 g Li₂PdCl₄ wird 31 h bei 45–50° gerührt (nach 10 h bzw. 20 h werden je 2 g Li₂PdCl₄ zusätzlich zugegeben). Die Lsg. wird mit 500 ml AcOEt verdünnt, mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der halbkristalline Rückstand wird mit Toluol versetzt und die nicht gelösten Kristalle werden abfiltriert und mit Et₂O gewaschen: 40,2 g (16%) *1-Acetyl-3a-(benzyloxy)-2,3,3a,6-tetrahydro-2-hydroxy-4-methoxyindol-6-on (38)* als *cis/trans*-Isomerenmischung (1:1). Schmp. 155–161°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,92 bzw. 2,93 (dd, J = 14, 6 bzw. dd, J = 14, 5, 2 H-C(3) des einen Isomeren); 2,27 bzw. 2,56 (dd, J = 14, 5 bzw. d, J = 14, 2 H-C(3) des andern Isomeren); 3,67, 3,72 (2s, 2 CH₃O); 4,0 (br. OH); 4,22, 4,30 bzw. 4,32, 4,41 (je AB, J = 12, PhCH₂O); 5,59 (m, H-C(5)); 5,98 (m, H-C(2)); 5,53 bzw. 6,94 (d, J = 2, H-C(7)); 7,1–7,5 (m, arom. H). ¹³C-NMR (250 MHz, CDCl₃): 188,7 (C(6)); 171,3, 171,0 (C(OCH₃)); 166,5, 164,6 (C(4)); 151,7 151,5 (C(7a)); 137,1, 136,3 (C(1) von Ph); 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 127,1, 126,7 (C von Ph); 111,0, 110,2 (C(7)); 104,0, 103,7 (C(5)); 84,9 (C(2)); 78,7 (C(3a)); 66,6, 66,3 (CH₂O); 56,0, 55,9 (CH₃O); 40,3 (C(3)); 23,7, 23,6 (CH₂CO). FD-MS: 330 ([MH]⁺), 329 (M⁺).

Das Filtrat wird eingedampft und über Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 4:1). Man erhält der Reihe nach: 44,5 g (18%) *1-Acetyl-7-(benzyloxy)-4-chloro-6-methoxyindol (37)*. Schmp. 50–52°. IR (CHCl₃): 1710, 1730 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,56 (s, Ac); 3,96 (s, CH₃O); 5,05 (s, CH₂); 6,62 (d, J = 3,5, H-C(3)); 7,02 (s, H-C(5)); 7,3–7,4 (m, 5 arom. H); 7,46 (d, J = 3,5, H-C(2)). MS: 329/31 (M⁺), 287/289, 196/198, 91, 43.

Die nächste Fraktion enthält 28,2 g (11%) *N-Acetoxy-N-[2-(benzyloxy)-5-chloro-3-methoxyphenyl]-acetamid* als Öl. IR (CHCl₃): 1800, 1695 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,88 (s, AcO); 3,90 (s, CH₃O); 5,07 (s, CH₂); 7,00, 7,16 (2d, J = 2, H-C(2), H-C(6)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H). MS: 363/365 (M⁺).

Die nächste Fraktion enthält 22,9 g (9%) *N*-(5-Methoxy-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)acetamid (**39**). Schmp. 216–217°. IR (CHCl₃): 3380 (NH); 1720, 1685, 1650, 1635, 1600 (CO und C=C). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,25 (s, Ac); 3,84 (s, CH₃O); 5,92 (*d*, *J* = 3, H–C(4)); 7,48 (*d*, *J* = 3, H–C(2)); 8,93 (s, NH). MS: 329 (*M*⁺), 287, 196, 91, 43.

Als letzte Fraktion werden 55,4 g (23%) **36** (Schmp. 133–135°) isoliert.

35. *Herstellung von 39*. Die Lsg. von 10,0 g (40,8 mmol) **41** in 120 ml THF und 8 ml DMSO wird über 0,4 Pt/C (5%) hydriert. Nach 1 ¼ h sind 1,805 l H₂ (99%) aufgenommen und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird mit 5,3 g NaHCO₃ und 10 ml H₂O versetzt. Unter Rühren werden bei 3° 3,3 g (42 mmol) AcCl zugetropft. Nach 3 h Nachrühren wird das Gemisch in Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 6,05 g (75%) **39**. Schmp. 216–218°.

36. *Hydrierung von 38*. Die Suspension von 5,0 g (24,4 mmol) **38**, 100 ml THF und 0,5 g Pd/C (5%) wird hydriert. Nach 39 h ist die H₂-Aufnahme beendet. Das Hydriergemisch wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 1:1): 2,35 g (76%) *1*-Acetyl-6-hydroxy-4-methoxyindol (**40**). Schmp. 115° (Zers.). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,50 (s, Ac); 3,76 (s, CH₃O); 6,24 (*d*, *J* = 2, H–C(3)); 6,54, 7,06 (*2d*, *J* = 5, H–C(5), H–C(7)); 7,46 (*d*, *J* = 2, H–C(2)); 8,7 (br. s, OH). MS: 205 (*M*⁺), 163, 148, 120, 43.

37. (*4*-Chloro-2-methoxy-6-nitrophenyl)-acetat (**41**). Das Gemisch aus 11,13 g (54,6 mmol) **34**, 12 g NaOAc und 110 ml Ac₂O wird 1 h bei 100° gerührt, dann abgekühlt und auf Eis geschüttet. Nach 1 h Nachrühren wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 8,2 g (67%) **41** als rosa Kristalle. Schmp. 87°. IR (CHCl₃): 1790 (CO). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 2,45 (s, Ac); 4,02 (s, CH₃O); 7,18, 7,62 (*2d*, *J* = 3, H–C(3) und H–C(5)).

38. (*1*-Acetyl-2,3-dihydro-6-methoxyindol-7-yl)-acetat (**42**). Ein Gemisch von 64,1 g (0,257 mol) **37**, 640 ml Ac₂O, 31,9 g NaOAc und 13,0 g Pd/C (5%) wird hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat 1,5 h unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Eis gegossen. Die wässr. Phase wird von einem klebrigen Öl befreit (durch Dekantieren) und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Waschen und Trocknen (MgSO₄) wird der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wird durch Zusatz von Et₂O kristallisiert: 43,4 g (89%) **42**. Schmp. 133–134°. IR (CHCl₃): 1755, 1775 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,20, 2,30 (2s, 2 Ac); 3,00, 4,10 (2*t*, *J* = 8, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 3,80 (s, CH₃O); 6,66 (*d*, *J* = 8,5, H–C(5)); 7,02 (*d*, *J* = 8,5, H–C(4)). MS: 249 (*M*⁺), 207, 165, 43.

39. (*1*-Acetyl-2,3-dihydro-6-methoxy-5-nitroindol-7-yl)-acetat (**43**). Zu einer eisgekühlten Lsg. von 23,1 g (92,8 mmol) **42** in 500 ml Ac₂O werden innert 10 min 11,7 g (185,6 mmol) HNO₃ (100%) getropft. Nach 40 min Nachrühren bei 0° wird auf Eis gegossen und verrührt. Der gebildete Niederschlag wird filtriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 22,4 g (82%) **43**. Schmp. 155–156° ([15]: 161°). IR (CHCl₃): 1690, 1765 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,26, 2,34 (2s, 2 Ac); 3,16, 4,14 (2*t*, *J* = 8, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 3,96 (s, CH₃O); 7,64 (s, H–C(4)). MS: 294 (*M*⁺), 252, 210, 43.

40. *1*-Acetyl-2,3-dihydro-7-hydroxy-6-methoxy-5-nitroindol (**44**). Einer Suspension von 22,0 g (74,8 mmol) **43** in 750 ml EtOH werden bei 5° unter Rühren 375 ml NaOH (2*N*) so zugetropft, dass die Innentemp. 10° nicht übersteigt (Tropfdauer 35 min). Das Gemisch wird 1 h weitergerührt (ohne Kühlung), auf Eiswasser gegossen und mit 6*N* HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Das bräunliche Pulver wird in Et₂O digeriert: 16,82 g (89%) **44**. Schmp. 149°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,36 (s, Ac); 3,16, 4,14 (2*t*, *J* = 10, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 4,00 (s, CH₃O); 7,16 (s, H–C(4)); 11,96 (s, OH). MS: 252 (*M*⁺), 210, 43.

41. *1*-Acetyl-7-(benzyloxy)-2,3-dihydro-6-methoxy-5-nitroindol (**45**). Zu 16,5 g (65,4 mmol) **44**, 14,6 g K₂CO₃, 0,13 g KI und 250 ml DMF werden bei 80° unter Rühren innert 5 min 10,9 g (86,8 mmol) PhCH₂Cl getropft. Nach 1,5 h Nachrühren wird das Gemisch auf Eiswasser gegossen und ausgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 22,3 g (99%) **45**. Schmp. 155–156°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,20 (s, Ac); 2,90, 4,00 (2*t*, *J* = 9, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 4,08 (s, CH₃O); 4,97 (s, PhCH₂O); 7,25–7,35 (*m*, 5 arom. H); 7,47 (s, H–C(4)). MS: 342 (*M*⁺), 300, 254, 209, 91, 43.

42. *1*-Acetyl-5-amino-7-(benzyloxy)-2,3-dihydro-6-methoxyindol (**46**). Die Lsg. von 6,0 g (17,5 mmol) **45** in 180 ml THF wird über 0,6 g Pt/C (5%) hydriert. Nach 10 h kommt die Hydrierung zum Stillstand (H₂-Aufnahme 1,19 l, d.h. 100%). Der Katalysator wird abfiltriert und mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft. Der klebrige Rückstand wird aus Et₂O/Hexan kristallisiert: 4,36 (80%) **46**. Schmp. 90–91°. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 2,32 (s, Ac); 2,85, 4,15 (2*t*, *J* = 9, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 3,94 (s, CH₃O); 4,98 (s, PhCH₂O); 6,48 (s, H–C(4)); 7,40 (br. s, 5 arom. H). MS: 312 (*M*⁺), 179, 91, 43.

43. *Ethyl-3-acetyl-4-(benzyloxy)-1,2-dihydro-5-methoxy-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-7-carboxylat (47)*. a) Aus **46**. Zu einer Suspension aus 3,0 g (9,6 mmol) **46**, 7,5 ml HCl (12N) und 15 ml H₂O wird bei –5° eine ges. Lsg. aus 0,78 g NaNO₂ so getropft, dass 0° nicht überschritten wird. Die erhaltene braune Lsg. wird bei 0° zu einer Lsg. von 1,8 g Ethyl-2-methylacetoacetat, 25 ml EtOH und 60 ml H₂O, worin 3,55 g NaOH-Plätzchen aufgelöst wurden, getropft (Tropfdauer 15 min). Das Gemisch wird 3 h bei 10°, dann 8 h bei RT. gerührt. Der gebildete Niederschlag wird gewaschen, getrocknet (2,55 g Hydrazon als 'syn'/anti'-Gemisch) und 5 h mit 50 ml HCOOH bei 75° gerührt. Das erkaltete Gemisch wird auf Eis ausgetragen und ausgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 1,76 g (45%) **47**. Schmp. 136–138°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,41 (t, J = 7,5, CH₃CH₂); 2,23 (s, Ac); 3,05, 4,23 (je t, J = 8,5, 2 H–C(1), 2 H–C(2)); 4,05 (s, CH₃O); 4,40 (q, J = 7,5, CH₃CH₂); 4,97 (s, PhCH₂O); 7,05 (d, J = 2, H–C(8)); 7,3–7,4 (m, 5 arom. H); 8,95 (br. s, NH). MS: 408 (M⁺), 366, 317, 275, 229, 91, 43.

b) Aus **61**. Die Suspension aus 183 mg (0,5 mmol) **61**, 180 mg NaOAc und 20 ml Ac₂O wird 2,5 h bei 70° gerührt, auf Eis gegossen und ausgerührt. Anschliessend wird mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wird mit NaHCO₃-Lsg. und mit Sole gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Et₂O digeriert: 160 mg (78%) **47**. Schmp. 137–138°.

44. *N-[1-Acetyl-7-(benzyloxy)-2,3-dihydro-6-methoxyindol-5-yl]acetohydroxamsäure (48)*. Das Gemisch aus 11,0 g (32,1 mmol) **45**, 220 ml THF, 0,97 g NH₄OH (konz.) und 1,88 g DMSO wird über 1,0 g Pt/C (5%) bei 15° hydriert. Nach ¾ h sind 1,5 l H₂, d. h. 105%, aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft. Dem Rückstand werden 200 ml THF, 10 ml H₂O und 4,2 g NaHCO₃ zugemischt. Unter Rühren werden bei 0° 2,63 g (33,5 mmol) AcCl zugetropft. Das Gemisch wird anschliessend 4 h bei 0° weitergerührt, dann auf Eiswasser gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wird mit 2N NaOH ausgezogen. Die wässr. Phase wird mit 6N HCl sauer gestellt und mit CHCl₃ extrahiert. Nach dem Eindampfen des Extraktes wird der schaumige Rückstand in Et₂O digeriert: 4,25 (36%) **48**. Schmp. 135–137°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,94 (br. s, Ac); 2,23 (s, Ac); 2,90, 4,11 (2t, J = 9, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 3,94 (s, CH₃O); 4,98 (s, PhCH₂O); 7,02 (s, H–C(4)); 7,25–7,4 (m, 5 arom. H). MS: 370 (M⁺), 354, 353, 311, 237, 195, 91, 43.

45. *N-[1-Acetyl-7-(benzyloxy)-6-methoxyindol-5-yl]acetamid (49)*. Die Lsg. aus 2,0 g (5,4 mmol) **48** in 50 ml THF wird 7 h bei 55° gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird aus Et₂O kristallisiert: 1,05 g (49%) **49**. Schmp. 138°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,24, 2,56 (2s, 2 Ac); 3,96 (s, CH₃O); 5,04 (s, CH₂); 6,56 (d, J = 4, H–C(3)); 7,3–7,5 (m, 6 arom. H); 8,33 (s, H–C(4)). MS: 352 (M⁺), 310, 219, 187, 178, 91, 43.

46. *N-(3-Formylphenyl)acetohydroxamsäure (50)*. Die Lsg. von 5,0 g (33,1 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd in 50 ml THF, welcher 1 ml NH₄OH (konz.) und 2 ml DMSO zugegeben wurden, wird über 0,50 g Pt/C (5%) bei 15° und bei Normaldruck hydriert (1 ¼ h). Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird mit 8 ml H₂O und 4,9 g NaHCO₃ versetzt. Unter Rühren und Kühlen (0°) werden dazu 2,7 g (34 mmol) AcCl getropft. Das Gemisch wird 1 h bei 0° weitergerührt, mit Et₂O versetzt und vom H₂O abgetrennt. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und bei 25° eingedampft. Das erhaltene Öl wird in AcOEt über Kieselgel filtriert. Nach dem Eindampfen erhält man 2,8 g (47%) **50** als Öl. IR (CHCl₃): 3200 (OH); 1705, 1655 (CO). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 2,23 (s, Ac); 7,4–8,1 (m, 4 arom. H); 10,05 (s, CHO). MS: 179 (M⁺), 163, 137, 43.

47. *1-Acetylindol-4-carbaldehyd (51) und 1-Acetylindol-6-carbaldehyd (52)*. Das Gemisch aus 1,91 g (10,7 mmol) **50**, 50 ml Vinylacetat und 0,27 Li₂PdCl₄ wird 4,5 h bei 50–55° gerührt, mit AcOEt verdünnt und mit H₂O gewaschen. Die org. Phase wird getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das erhaltene gelbe Öl wird an Kieselgel (CHCl₃) getrennt. Die erste Fraktion besteht aus 0,92 g (46%) **51**. Schmp. 68–69°. IR (CHCl₃): 1720, 1695 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,72 (s, Ac); 7,50 (d, J = 3,5, H–C(3)); 7,53 (m, H–C(6)); 7,60 (d, J = 3,5, H–C(2)); 7,76 (dd, J = 7, 1,5, H–C(7)); 8,76 (dd, J = 7, 1,5 (H–C(5))); 10,24 (s, CHO). MS: 187 (M⁺), 145, 144, 116, 43.

Die zweite Fraktion liefert nach dem Eindampfen 0,60 g (30%) **52**. Schmp. 108–109°. IR (CHCl₃): 1720, 1695 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,70 (s, Ac); 6,72 (d, J = 3,5, H–C(3)); 7,63 (d, J = 3,5, H–C(2)); 7,68 (d, J = 7, H–C(4)); 7,86 (dd, J = 7, 1,5, H–C(5)); 8,96 (d, J = 1,5, H–C(7)); 10,10 (s, CHO). MS: 187 (M⁺), 145, 144, 116, 43.

48. *N-[2-(Benzyloxy)-3-methoxy-5-formylphenyl]acetohydroxamsäure (53)*. Eine Lsg. von 273 g (0,774 mol) **5**, 2,7 l THF, 34 g NH₄OH (konz.) und 55,6 g DMSO wird bei 15° über 27,3 g Pt/C (5%) hydriert. Nach 1,5 h kommt die Hydrierung zum Stillstand (44,8 l H₂, 105%). Der Katalysator wird abfiltriert, mit THF gewaschen und das Filtrat wird bei 20° eingeeengt. Der Rückstand wird in einem Gemisch von 100 ml MeCN, 370 ml Et₂O und 100 ml AcOEt gelöst und zu 94,5 g NaHCO₃ in 180 ml H₂O gegeben. Zu dieser Vorlage wird unter starkem Rühren und Kühlen eine Lsg. von 96,1 g (1,22 mol) AcCl getropft, so dass die Temp. 10° nicht überschreitet. Dann wird 1,5 h

nachgerührt, auf Eiswasser gegossen und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der klebrige Rückstand wird mit AcOEt digeriert: 96,4 g (40%) **53** als beige Kristalle. Schmp. 117–118°. Aus der Mutterlauge werden nach dem Ausschütteln mit 2N NaOH und dem Ansäuern der alkalischen H₂O-Phase mit 6N HCl zusätzliche 53,2 g (22%) **53** erhalten. IR (CHCl₃): 1700, 1650 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,94 (s, Ac); 4,02 (CH₃O); 5,18 (s, CH₂); 7,3–7,45 (m, 5 arom. H); 7,50, 7,55 (2 d, J = 2, H–C(4), H–C(6)); 9,3 (br. s, OH); 9,88 (s, CHO). MS: 315 (M⁺), 299, 273, 257, 91, 43.

49. *Pd-katalysierte Vinylierung von 53*. Während 7 h werden 100 g (0,318 mol) **53**, 1 l Vinylacetat und 6,2 g Li₂PdCl₄ bei 50° gerührt. Das Gemisch wird mit AcOEt verdünnt, mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 4:1). Man erhält der Reihe nach: 21,6 g (26%) eines (1:1)-Gemisches von *1-Acetyl-7-(benzyloxy)-6-methoxyindol-4-carbaldehyd (54)* und *1-Acetyl-4-methoxyindol-6-carbaldehyd (55)*, 22,1 g (19%) *N-Acetoxy-N-[2-(benzyloxy)-5-formyl-3-methoxyphenyl]acetamid (57)*, 18,2 g (19%) *N-[2-(Benzyloxy)-5-formyl-3-methoxyphenyl]acetamid (56)* und 32,8 g (33%) **53**. Durch erneute Chromatographie an Kieselgel (Et₂O/Hexan) wird das Gemisch **54/55** aufgetrennt.

54: Schmp. 75–76°. IR (CHCl₃): 1730, 1680 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,56 (s, Ac); 4,03 (s, CH₃O); 5,22 (s, CH₂); 7,28 (d, J = 3,5, H–C(3)); 7,33–7,45 (m, 5 arom. H); 7,50 (s, H–C(5)); 7,58 (d, J = 3,5, H–C(2)); 10,18 (s, CHO). MS: 323 (M⁺).

55: Schmp. 187–188°. IR (CHCl₃): 1720, 1675 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,70 (s, Ac); 4,02 (s, CH₃O); 6,86 (d, J = 3,5, H–C(3)); 7,28 (s, H–C(5)); 7,52 (d, J = 3,5, H–C(2)); 8,56 (s, H–C(7)); 10,04 (s, CHO). ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 192,3 (ddd, CHO); 168,8 (q, COCH₃); 153,2 (m, C(4)); 136,0 (m, C(7a)); 135,2 (d, ²J = 24, C(6)); 127,1 (dd, C(3)); 125,9 (C(3a)); 116,2 (dd, C(7)); 106,4 (ddd, C(2)); 101,1 (ddd, C(5)); 55,7 (CH₃O); 23,9 (CH₃CO). MS: 217 (M⁺), 175, 160, 43.

56: Schmp. 100–101°. IR (CHCl₃): 3420 (NH); 1690 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,96 (s, Ac); 4,00 (s, CH₃O); 5,14 (s, CH₂); 7,30, 8,46 (2d, J = 2, H–C(6), H–C(4)); 7,56 (br. s, NH); 9,90 (s, CHO). MS: 299 (M⁺), 257, 91, 43.

57: Öl. IR (CHCl₃): 1800, 1705 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,94, 2,16 (2s, 2 Ac); 4,00 (s, CH₃O); 5,24 (s, CH₂); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 7,56, 7,64 (2d, J = 2, H–C(6), H–C(4)); 9,88 (s, CHO). MS: 357 (M⁺), 273, 91, 43.

50. *7-(Benzyloxy)-6-methoxyindol-4-carbaldehyd (58)*. Zu einer Suspension von 3,23 g (10 mmol) **54** in 50 ml MeOH wird während 15 min eine Lsg. von 0,41 g NaOH in 40 ml MeOH getropft. Nach 1 h Weiterführen bei RT. wird das Gemisch auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Der Rückstand (2,85 g) wird über Kieselgel (Toluol/AcOEt 1:1) filtriert: 2,55 g (91%) **58**. Schmp. 120–121°. IR (CHCl₃): 3470 (NH); 1680 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4,02 (s, CH₃O); 5,40 (s, CH₂); 7,16, 7,24 (2t, J = 2, H–C(2), H–C(3)); 7,3–7,5 (m, 6 arom. H); 8,26 (br. s, NH); 10,18 (s, CHO). MS: 281 (M⁺), 190, 91.

51. *Ethyl-2-azido-3-[7-(benzyloxy)-6-methoxyindol-4-yl]prop-2-enoate (59)*. Zu einer frischbereiteten Lsg. von 1,77 g (77 mmol) Na in 75 ml EtOH wird unter Rühren bei –70° eine Lsg. von 5,45 g (19 mmol) **58**, 10,03 g (78 mmol) ethyl-2-acidoacetat und 30 ml THF so getropft, dass –60° nicht überschritten werden. Nach 6 h Rühren bei –65° wird das Gemisch innert 1 h auf –20° gebracht, dann auf H₂O gegossen und mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der braune Rückstand wird in kaltem EtOH digeriert: 5,38 g (72%) **59**. Schmp. 98–100°. IR (CHCl₃): 3480 (NH); 2120 (N₃); 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,42 (t, J = 8, CH₃CH₂); 3,95 (s, CH₃O); 4,46 (q, J = 8, CH₃CH₂); 5,16 (s, PhCH₂O); 6,54 (dd, J = 3, 2, H–C(3)); 7,05 (dd, J = 3, 2,5, H–C(2)); 7,3–7,5 (m, 6 arom. H); 8,0 (br. s, NH). Durch Zugabe von D₂O werden die dd bei 6,54 und 7,05 je zu d, J = 3. MS: 364 (M⁺ – N₂), 273, 227, 91.

52. *Ethyl-5-(benzyloxy)-4-methoxy-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-2-carboxylat (60)*. Zu 100 ml Xylol unter Rückfluss werden portionenweise 1,61 g (mmol) **59** gegeben und anschliessend wird 10 min weitergekocht. Die Lsg. wird eingedampft und der Rückstand in AcOEt über Kieselgel filtriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates erhält man 1,39 g (92%) **60** als Harz. IR (CHCl₃): 3470 (NH); 1695 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,43 (t, J = 7,5, CH₃CH₂); 4,06 (s, CH₃O); 4,42 (q, J = 7,5, CH₃CH₂); 5,26 (s, PhCH₂O); 6,72 (dd, J = 3,5, 2,5, H–C(8)); 7,20 (dd, J = 3,5, 3, H–C(7)); 7,35–7,5 (m, 6 arom. H); 8,3 (br. s, NH); 9,15 (br. s, NH). MS: 364 (M⁺), 273, 227, 91.

53. *Ethyl-4-(benzyloxy)-1,2-dihydro-5-methoxy-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-7-carboxylat (61)*. In eine Lsg. von 0,50 g (1,36 mmol) **60** in 10 ml Eisessig werden bei 15° portionenweise 260 mg (4,18 mmol) NaBH₃CN eingetragen. Nach 2,5 h Rühren bei 15° wird das Gemisch mit H₂O versetzt, unter Eiskühlung alkalisch (2N NaOH) gestellt und mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Et₂O digeriert: 240 mg (48%) **61**. Schmp. 118–120°. IR (CHCl₃): 3450 (NH); 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,40 (t, J = 7, CH₃CH₂); 3,18, 3,60 (2t, J = 8, H–C(1), H–C(2)); 4,03 (s, CH₃O);

4,40 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,15 (*s*, PhCH₂O); 7,00 (*d*, *J* = 2, H–C(8)); 7,3–7,6 (*m*, 5 arom. H); 8,85 (br. *s*, NH). MS: 366 (*M*⁺), 275, 229, 91.

54. *Ethyl-4-(benzyloxy)-3-carbamoyl-1,2-dihydro-5-methoxy-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-7-carboxylat* (**62**). Einer Lsg. von 366 mg (1 mmol) **61** in 5 ml AcOH (50°) wird unter Rühren bei 50° eine Lsg. von 450 mg (6,9 mmol) NaOCN in 5 ml H₂O zugepfropft. Nach 15 min Weiterrühren (50%) wird das Gemisch auf Eis gegossen, 30 min gerührt und filtriert. Das Nutschgut wird i. V. bei 45° getrocknet: 370 mg (90%) **62**. Schmp. 191–193°. IR (CHCl₃): 3450, 3340 (NH, NH₂); 1710, 1655 (CO). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,44 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂); 3,12, 4,37 (2*t*, *J* = 7,5, H–C(1), H–C(2)); 4,08 (*s*, CH₃O); 4,44 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,05 (*s*, PhCH₂O); 5,88 (br. *s*, CONH₂); 7,06 (*d*, *J* = 2, H–C(8)); 7,3–7,45 (*m*, 5 arom. H); 9,00 (*s*, NH). MS: 409 (*M*⁺), 366, 275, 229, 91, 44.

55. *Ethyl-3-carbamoyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-7-carboxylat* (**63**). Die Lsg. aus 204 mg (0,5 mmol) **62** in 40 ml THF wird über 30 mg Pd/C (5%) bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme (1,5 h) wird filtriert, mit THF nachgewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird in Et₂O digeriert: 140 mg (89%) **63**. Schmp. 215–216° ([14]: 213–214°), dessen spektrale Daten mit denjenigen in [14] identisch sind.

56. *1-Acetyl-2,3-dihydro-7-hydroxy-6-methoxyindol-4-carbaldehyd* (**64**). Die Lsg. von 2,0 g (6,2 mmol) **54** in 40 ml THF wird über 0,2 g Pd/C (5%) bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme (ca. 1 h) wird filtriert und mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (AcOEt/Toluol 4:1); 1,12 g (77%) **64**. Schmp. 173–175°. ¹H-NMR (360 MHz, (D₆)DMSO): 2,30 (*s*, Ac); 3,38, 4,17 (2*t*, *J* = 7,5, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 3,80 (*s*, CH₃O); 7,24 (*s*, H–C(5)); 10,85, 13,60 (2*s*, OH, CHO). MS: 235 (*M*⁺), 193, 176, 132, 43.

57. *Ethyl-3-acetyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-7-carboxylat* (**65**). a) *Aus 47*. Das Gemisch aus 105 mg (0,25 mmol) **47**, 20 ml THF und 15 mg Pd/C (5%) wird bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme (70 min) wird das Hydriergemisch filtriert, mit THF nachgewaschen und eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Et₂O kristallisiert: 70 mg (85%) **65**. Schmp. 242–243° ([15]: 240°), mit denjenigen in [15] übereinstimmende spektrale Daten.

b) *Aus 64*. Bei –70° wird zu einer frischbereiteten Lsg. von 460 mg (20 mmol) Na in 20 ml EtOH eine Lsg. von 1,18 g (5 mmol) **64**, 2,6 g (20 mmol) Ethyl-2-azidoacetat und 20 ml THF so getropft, dass –60° nicht überschritten werden. Nach 4 h Rühren bei –60° wird das Gemisch während 1 h langsam auf –25° gebracht, auf H₂O gegossen und mit AcOEt ausgezogen. Nach dem Waschen und Trocknen (MgSO₄) wird die org. Phase eingedampft. Der Rückstand wird in 85 ml Xylol gelöst und in 100 ml kochendes Xylol eingetropft. Nach 30 min weiteren Kochens wird die Reaktionlsg. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 1:4): 250 mg (33%) **65**. Schmp. 240–241°.

58. *N-[3-(Benzyloxy)phenyl]acetohydroxamsäure* (**66**). Ein Gemisch von 178,3 g (0,779 mol) 1-(Benzyloxy)-3-nitrobenzol, 1,8 l THF, 28,2 g NH₄OH (konz.), 45,7 g DMSO und 18,0 g Pt/C (5%) wird bei 15° und 2 bar hydriert. Nach 30 min kommt die Hydrierung zum Stillstand (H₂-Aufnahme: 34,9 l, d. h. 98%). Das Hydriergemisch wird filtriert, mit THF nachgewaschen und eingeeengt (auf ca. 1/3). Dazu werden 90,0 g NaHCO₃ und 200 ml H₂O gegeben. Unter gutem Rühren werden bei 5° 61,2 g (0,78 mol) AcCl in 200 ml THF zugepfropft. Nach 1 h Nachrühren wird mit total 1 l AcOEt ausgezogen. Die org. Phase wird gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Et₂O digeriert: 180,7 g (91%) **66**. Schmp. 91°. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,98 (*s*, Ac); 4,94 (*s*, CH₂); 6,9–7,5 (*m*, 9 arom. H). MS: 257 (*M*⁺), 241, 215, 91, 43.

59. *Ethyl-1-acetyl-6-(benzyloxy)indol-3-carboxylat* (**67**). Die Lsg. von 25,7 g (0,1 mol) **66** in 300 ml MeCN wird mit 9,8 g (0,1 mol) Ethyl-propiolat versetzt. Nach Zugabe von 1 ml Et₃N wird 48 h bei RT. gerührt, dann eingedampft. Der Rückstand wird aus Et₂O kristallisiert: 11,3 g (33%) **67**. Schmp. 116°. IR (CHCl₃): 1720 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,50 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂); 2,70 (*s*, Ac); 4,42 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,15 (*s*, PhCH₂O); 7,11 (*dd*, *J* = 2, 10, H–C(5)); 7,3–7,55 (*m*, 5 arom. H); 8,03 (*d*, *J* = 10, H–C(4)); 8,05 (*s*, H–C(2)); 8,14 (*d*, *J* = 2, H–C(7)). MS: 337 (*M*⁺), 204, 91, 43.

60. *Dimethyl-1-acetylindol-2,3-dicarboxylat* (**68**). Zur Lsg. von 15,1 g (0,1 mol) *N*-Acetyl-*N*-phenylhydroxylamin [47], 100 ml MeCN und 1 ml Et₃N werden 14,5 g (0,1 mol) Dimethyl-acetylendicarboxylat getropft und 2 h bei RT. gerührt. Dann werden erneut 0,5 ml Et₃N und 2,9 g (0,02 mol) des Acetylendicarboxylats zugegeben. Nach insgesamt 10 h Rühren wird die rote Lsg. auf Eis gegossen und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird in Et₂O/MeCN 10:1 digeriert: 17,5 (60%) *Dimethyl-1-acetyl-2,3-dihydro-2-hydroxyindol-2,3-dicarboxylat* **70**, Schmp. 126–127°, als Diastereoisomerenmischung (13:8). IR (CHCl₃): 3450 (OH); 1760, 1660 (CO). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 2,40, 2,42 (2 *s*, 2 Ac); 3,7–3,85 (4*s*, 4

COOCH₃); 4,42, 4,52 (2s, je H–C(3), Verhältnis der Integrale 13:8); 5,17, 5,40 (2s, 2 OH, Verhältnis der Integrale 13:8); 7,05–7,45 (*m*, 4 arom. H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 170,5 (CO); 170,0 (CO, NK¹⁶); 169,5 (CO); 168,7 (CO, NK); 167,9 (CO); 140,6 (br., C(7a)); 129,2 (C(5), NK); 129,0 (C(5)); 127,0 (br., C(6)); 126,7 (br., C(6), NK); 125,8 (br., C(3a)); 125,1 (br., C(3a)); 124,1 (C(5)); 124,0 (C(5), NK); 113,9 (br., C(7)); 113,7 (br., C(7)); 93,3 (C(2), NK); 90,8 (C(2)); 57,5 (br., C(3), NK); 55,0 (br., C(3)); 53,9 (OCH₃); 53,3 (OCH₃, NK); 52,7 (OCH₃, NK); 52,6 (OCH₃); 25,2 (CH₃CO, NK); 24,8 (CH₃CO). MS: 293 (*M*⁺), 275, 43.

Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand wird über Kieselgel (Toluol/AcOEt 1:2) chromatographiert. Neben weiteren 2,4 g (8%) **70** werden die folgenden zwei Produkte isoliert: 2,5 g (9%) *Dimethyl-1-hydroxy-2-(2-acetamidophenyl)-fumarat* (**69**) und 4,9 g (18%) **68**.

69: Schmp. 121°. IR (CHCl₃): 3250 (OH); 1720, 1680, 1630 (CO); 1600 (C=C). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 1,83 (*s*, Ac); 3,66, 3,92 (2 *s*, 2 COOCH₃); 7,1–7,4 (*m*, 3 arom. H); 8,62 (*dd*, *J* = 9, 1, H–C(3')); 8,85 (br. *s*, NH); 13,1 (*s*, OH mit H-Brücke). ¹³C-NMR (CDCl₃): 176,8 (NHCO); 172,1 (COOCH₃ mit H-Brücke); 161,5 (COOCH₃); 153,5 (C(1)); 135,4 (C(2')); 132,4 (C(4')); 129,1 (C(6')); 125,7 (C(1')); 125,5 (C(5')); 120,9 (C(3')); 97,9 (C(2)); 54,0 (CH₃O); 52,1 (CH₃O); 19,8 (CH₃CO, im protonenentkoppelten Spektrum mit NH gekoppelt).

68: Schmp. 94–95°. IR (CHCl₃): 1725 (CO). ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 2,74 (*s*, Ac); 3,80, 4,02 (2 *s*, 2 COOCH₃); 7,2–7,4 (*m*, 2 arom. H); 7,7–7,9 (*m*, 1 arom. H); 8,1–8,2 (*m*, 1 arom. H). MS: 275 (*M*⁺).

Wird **70** mit gleicher Menge KHSO₄ in Toluol 1 h am Wasserabscheider gekocht, erhält man **68** in quant. Ausbeute. Schmp. 93–94°.

61. *2-(Benzyloxy)-4-nitroanilin* (**71**). Zu einem Gemisch aus 40,0 g (0,26 mol) 2-Amino-5-nitrophenol, 400 ml DMF, 43,7 g (0,6 mol) K₂CO₃ und 0,5 g KI werden unter Rühren bei 80° 32,9 g (0,26 mol) PhCH₂Cl getropft. Nach 4 h Weiterführen bei 80° wird das Gemisch auf Eis gegossen und nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 44,1 g (69%) **71**. Schmp. 144–145°. IR (KBr): 3470, 3350 (NH₂). ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 5,23 (*s*, CH₂); 6,45 (br. *s*, NH₂); 6,70 (*d*, *J* = 9, H–C(6)); 7,3–7,55 (*m*, 5 arom. H); 7,69 (*d*, *J* = 2, H–C(3)); 7,75 (*dd*, *J* = 2, 9, H–C(5)). MS: 244 (*M*⁺), 91.

62. *2-(Benzyloxy)-6-bromo-4-nitroanilin* (**72**). Zu 24,4 g (0,1 mol) **71** in 250 ml MeCN werden unter Rühren bei 45° in einer Portion 17,8 g (0,1 mol) *N*-Bromosuccinimid eingetragen (Temp.-Anstieg bis 55°). Das Gemisch wird 10 min bei 55° weitergerührt, auf Eis gegossen und ausgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 31,2 g (97%) **72**. Schmp. 118–120°. IR (CHCl₃): 3500, 3390 (NH₂). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,0 (br. *s*, NH₂); 5,15 (*s*, CH₂); 7,3–7,45 (*m*, 5 arom. H); 7,72, 8,13 (*2d*, *J* = 2, 2, H–C(3), H–C(5)). MS: 322/324 (*M*⁺), 91.

63. *N,N-Diacetyl-2-(benzyloxy)-6-bromo-4-nitroanilin* (**73**). Eine Lsg. von 63,0 g (0,196 mol) **72** in 630 ml Ac₂O, zu der 0,5 g 4-(Dimethylamino)pyridin gegeben wurden, wird 48 h bei 100° gerührt. Das Gemisch wird auf Eis gegossen und ausgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Die dunkelbraunen Kristalle werden in CHCl₃ gelöst und über Kieselgel filtriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates erhält man 66,9 g (87%) **73** als beiges Pulver. Schmp. 128–129°. IR (CHCl₃): 1720 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,28 (*s*, 2 Ac); 5,20 (*s*, CH₂); 7,3–7,4 (*m*, 5 arom. H); 7,88, 8,19 (*2d*, *J* = 2,5, 2,5, H–C(3), H–C(5)). MS: 406/408, 364/366, 327, 322/324, 285, 91, 43.

64. *N-Acetyl-2-(benzyloxy)-6-bromo-4-nitroanilin* (**74**). Zur Lsg. von 6,8 g (0,17 mol) NaOH in 670 ml MeOH werden 66,8 g (0,164 mol) **73** gegeben und 2 h bei RT. gerührt. Die Lsg. wird auf Eis gegossen und ausgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet: 59,2 g (98%) **74**. Schmp. 197–199°. IR (CHCl₃): 3410 (NH); 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,18 (*s*, Ac); 5,17 (*s*, CH₂); 6,98 (br. *s*, NH); 7,3–7,45 (*m*, 5 arom. H); 7,78, 8,12 (*2d*, *J* = 3, 3, H–C(3), H–C(5)). MS: 364/366, 322/324, 285, 91, 43.

65. *N-Acetyl-N-allyl-2-(benzyloxy)-6-bromoanilin* (**75**). Während 36 h werden 40,0 g (0,109 mol) **74**, 16,7 g (0,138 mol) Allyl-bromid, 14,6 g Na₂CO₃ und 400 ml DMF unter Rückfluss gekocht, wobei nach 20 h erneut 8,85 g (0,069 mol) Allyl-bromid und 7,3 g Na₂CO₃ zugegeben werden. Das Gemisch wird auf Eis ausgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Die beigen Kristalle werden in Toluol/AcOEt 4:1 digeriert; man erhält auf diese Weise 16,5 g Edukt zurück. Das Digerat wird über Kieselgel filtriert, dann eingedampft. Der Rückstand wird aus Et₂O kristallisiert: 26,4 g (60%) **75**. Schmp. 113–114°. IR (CHCl₃): 1660 (CO). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,80 (*s*, Ac); 4,27 (*AB*, *J* = 15 mit zusätzlicher Aufspaltung von 7 und 1 Hz, 2 H–C(1')); 4,97 (*m*, 2 H–C(3')); 5,20 (*AB*, *J* = 10, PhCH₂O); 5,83 (*m*, H–C(2')); 7,3–7,45 (*m*, 5 arom. H); 7,88, 8,17 (*2d*, *J* = 2,5, 2,5, H–C(3), H–C(5)). MS: 404/406 (*M*⁺), 271/273, 91, 43.

¹⁶) Nebenkomponente, d. h. Signale des in der Minderheit vorliegenden Diastereoisomeren.

66. *1-Acetyl-7-(benzyloxy)-3-methyl-5-nitroindol (76a)*. Das Gemisch aus 16,0 g (39,5 mmol) **75**, 11,0 g (54,9 mmol) Bu_3N , 1,45 g (1,7 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{P}(\text{ToI})_2$ und 300 ml Toluol wird 48 h am Rückfluss gekocht (unter N_2). Nach 24 und 36 h werden nochmals je 0,8 g Katalysator zugegeben. Das abgekühlte Gemisch wird mit Toluol verdünnt, mit H_2O , 1N HCl und erneut mit H_2O gewaschen und die org. Phase wird getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Toluol/ AcOEt 20:1): 9,05 g (74%) **76a**. Schmp. 122°. IR (CHCl_3): 1710 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 2,3 (d, $J = 0,7$, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 2,56 (s, Ac); 5,28 (s, CH_2); 7,3–7,5 (m, 6 arom. H); 7,82, 8,12 (2d, $J = 2, 2$, H–C(4), H–C(6)). MS: 324 (M^+), 282, 91, 43.

Als Nebenfraktion werden 2,6 g (18%) *7-(Benzyloxy)-3-methyl-5-nitroindol (76b)* isoliert. Schmp. 109–110°. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 2,34 (d, $J = 0,7$, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 5,22 (s, CH_2); 7,02 (m, H–C(2)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 7,60, 8,26 (2d, $J = 2, 2$, H–C(4), H–C(6)); 8,50 (br. s, NH). MS: 282 (M^+), 91.

67. *N-[1-Acetyl-7-(benzyloxy)-3-methylindol-5-yl]acetohydroxamsäure (77)*. Einer Lsg. von 1,0 g **76a** (3,1 mmol) in 20 ml THF werden 0,11 g NH_4OH (konz.) und 0,18 g DMSO zugesetzt. Dann wird über 0,1 g Pt/C (5%) bei 15° hydriert. Nach 1 h kommt die Hydrierung zum Stillstand (101% H_2 -Aufnahme). Das Hydriergemisch wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in THF (15 ml) aufgenommen und mit 1,5 ml H_2O und 0,4 g NaHCO_3 versetzt. Unter gutem Rühren werden bei 0° 0,24 g (3,1 mmol) Acetylchlorid zugepfropft. Nach 1 h Nachrühren wird auf Eiswasser gegossen und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether digeriert: 0,78 g (70%) **77**, Schmp. 137–138°. IR (CHCl_3): 1700, 1645 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,03 (br. s, NAc); 2,25 (d, $J = 0,7$, CH_3); 2,57 (s, NAc); 5,22 (s, OCH_2); 6,92 (q, $J = 0,7$, H–C(2)); 7,17 (d, $J = 2$, H–C(4) oder H–C(6)); 7,3–7,5 (m, 6 arom. H). MS: 352 (M^+), 336, 91, 43.

68. *Methyl-5-(benzyloxy)-3,6-diacetyl-8-methyl-3H,6H-pyrrolo[3,2-c]indol-1-carboxylat (78)*. a) Aus **77**. Das Gemisch von 0,50 g (1,4 mmol) **77**, 0,12 g (1,4 mmol) Methyl-propiolat, 12 ml THF, 2 ml DMSO und 2 Tropfen Et_3N wird 6 h bei RT. gerührt. Das Gemisch wird auf Eis gegossen, ausgerührt und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der braune Rückstand wird in $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ aufgenommen und die ausfallenden Kristalle werden abfiltriert: 292 mg (49%) *Methyl-3,6-diacetyl-5-(benzyloxy)-1,2-dihydro-2-hydroxy-8-methyl-3H,6H-pyrrolo[3,2-c]indol-1-carboxylat (79)*. Schmp. 169°. IR (CHCl_3): 3320 (OH); 1725, 1700, 1660 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 2,28 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(8)$); 2,34, 2,38 (2 s, 2 Ac); 3,66 (s, COOCH_3); 4,28 (br. s, H–C(1)); 5,14 (q, $J = 9$, CH_2); 5,94 (br. s, H–C(2)); 7,18 (s, H–C(7)); 7,3–7,5 (m, 5 arom. H); 7,98 (s, H–C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 170,8 ($\text{C}(\text{OOCH}_3)$); 168,5 167,8 (2 CH_3CO); 146,9 (C(5)); 139,4 (C(3a)); 136,6 (C(1')); 130,0 (C(5a)); 128,2 (C(3'), C(5')); 127,7 (C(4')); 127,5 (C(2'), C(6')); 127,0 (dq, C(7)); 121,6, 115,2 (C(8a), C(1a)); 109,6 (C(8)); 98,3 (d, C(4)); 86,6 (C(2)); 70,2 (CH_2); 54,0 (C(1)); 52,5 (CH_2O); 25,1, 23,3 (2 CH_3CO); 10,6 ($\text{CH}_3\text{-C}(8)$). MS: 436 (M^+), 418, 394, 376, 91, 43.

Das Filtrat wird über Kieselgel chromatographiert ($\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ 1:1): 130 mg (22%) **78**. Schmp. 144–145°. IR (KBr): 1710, 1720 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 2,23 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(8)$); 2,55, 2,73 (2s, 2 Ac); 3,87 (s, COOCH_3); 5,28 (s, CH_2); 7,3–7,6 (m, 5 arom. H); 7,67 (s, H–C(7)); 8,15 (s, H–C(2)); 8,25 (s, H–C(4)). MS: 418 (M^+), 376, 285, 243, 91, 43.

b) Aus **79**. Ein Gemisch aus 70 mg (0,16 mmol) **79**, 15 ml Toluol und einer Spatelspitze TsOH wird 15 min gekocht. Das Gemisch wird mit 1N NaHCO_3 und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Et_2O digeriert: 53 mg (79%) **78**. Schmp. 146°.

69. *Methyl-5-(benzyloxy)-8-methyl-6-(phenylsulfonyl)-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-1-carboxylat (80)*. Einer Lsg. von 40 mg (1 mmol) NaOH in 10 ml MeOH werden 209 mg (0,5 mmol) **78** gegeben. Nach 4 h Rühren bei RT. wird mit 6N HCl auf pH 3 gestellt und mit AcOEt ausgezogen. Die org. Phase wird nach dem Waschen (H_2O) und Trocknen (MgSO_4) eingedampft. Der Rückstand wird i. HV. getrocknet, in THF aufgenommen und bei –10° mit 22 mg NaH (55% Suspension) versetzt. Dazu werden 84 mg (0,5 mmol) PhSO_2Cl in 4 ml THF getropft. Das Gemisch wird 1 h bei 60° gerührt. Nach Zusatz von 4–5 Tropfen 6N HCl wird das Gemisch auf Eis/ H_2O gegossen und ausgerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, in AcOEt aufgenommen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Nach Digerieren des Rückstandes in Et_2O erhält man 135 mg (41%) **80**. Schmp. 221–223°. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 2,50 (br. s, $\text{CH}_3\text{-C}(8)$); 3,82 (s, COOCH_3); 4,94 (s, CH_2); 6,53 (s, H–C(4)); 7,15–7,35 (m, 7 arom. H); 7,55–7,65 (m, 3 arom. H); 7,75 (s, H–C(7)); 8,5 (br. s, NH). MS: 474 (M^+), 141, 91.

70. *Methyl-6-acetyl-5-hydroxy-8-methyl-3H,6H-pyrrolo[3,2-e]indol-1-carboxylat (81)*. Die Lsg. von 209 mg (0,5 mmol) **78** in 15 ml MeOH wird über 25 mg Pd/C (5%) hydriert (1 h bei RT.). Das Hydriergemisch wird filtriert, mit MeOH gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Toluol/ AcOEt 1:1): 95 mg (66%) **81**. Schmp. 151°. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 2,28 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(8)$); 2,52 (s, Ac); 3,82 (s,

COOCH₃); 6,82 (s, H–C(4)); 7,58 (d, $J = 3$, H–C(2)), 7,67 (s, H–C(7)); 8,75 (br. s, NH); 9,02 (s, OH). MS: 286 (M^+), 244, 43.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. J. Hanka, A. Dietz, S. A. Gerpheide, S. L. Kuentzel, D. G. Martin, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 1211; *ibid.* **1981**, *34*, 1119.
- [2] D. E. Nettleton, J. A. Bush, W. T. Bradner, U. S. Patent 4301248 (CA: **1982**, *96*, 33362e).
- [3] V. I. Frolova, A. D. Kuzovkov, A. I. Chernyshev, M. M. Taig, L. P. Ivanitskaya, T. G. Terenteva, I. P. Fomina, *Antibiotiki (Moscow)* **1982**, *27*, 483.
- [4] C. G. Chidester, W. C. Krueger, S. A. Mizsak, D. J. Duchamp, D. G. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7629.
- [5] B. K. Bhuyan, K. A. Newell, S. L. Crampton, D. D. von Hoff, *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3532.
- [6] V. L. Reynolds, J. P. McGovren, L. H. Hurley, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 319.
- [7] J. P. McGovren, G. L. Clarke, E. A. Pratt, T. F. DeKoning, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 63.
- [8] a) R. C. Kelly, M. A. Warphoski, W. Wierenga, Eur. Pat. Appl. EP 15445 (CA: **1986**, *104*, 148641w); b) W. Wierenga, B. K. Bhuyan, R. C. Kelly, W. C. Krueger, L. H. Li, J. P. McGovren, D. H. Swenson, M. A. Warphoski, *Adv. Enzyme Regul.* **1986**, *25*, 141; c) M. A. Warphoski, I. Gebhard, R. C. Kelly, W. C. Krueger, L. H. Li, J. P. McGovren, M. D. Prairie, N. Wicnienski, W. Wierenga, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 590.
- [9] D. R. Needheim-VanDeVanter, L. H. Hurley, V. L. Reynolds, N. Y. Theriault, W. C. Krueger, W. Wierenga, *Nucleic Acids. Res.* **1984**, *12*, 6159.
- [10] a) R. C. Kelly, J. Gebhard, N. Wicnienski, P. A. Aristoff, P. D. Johnson, D. G. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6837; b) D. G. Martin, R. C. Kelly, W. Watt, N. Wicnienski, S. A. Mizsak, J. W. Nielsen, M. D. Prairie, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4610.
- [11] D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1321.
- [12] Y. Enomoto, Y. Furutani, H. Naganawa, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 1331.
- [13] H. Nakamura, Y. Enomoto, T. Takeuchi, H. Umezawa, Y. Iitaka, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 1337.
- [14] N. Komoto, Y. Enomoto, Y. Tanaka, K. Nitana, H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.* **1979**, *43*, 555.
- [15] N. Komoto, Y. Enomoto, Y. Tanaka, K. Nitana, H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.* **1979**, *43*, 559.
- [16] P. Meghani, J. D. Street, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1406.
- [17] T. A. Bryson, G. A. Roth, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3689.
- [18] V. H. Rawal, R. J. Jones, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 19.
- [19] R. J. Jones, M. P. Cava, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 826.
- [20] V. H. Rawal, M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2110.
- [21] V. H. Rawal, M. P. Cava, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1526.
- [22] R. E. Bolten, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3163.
- [23] R. E. Bolten, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 931.
- [24] a) C. J. Moody, M. Pass, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1062; b) C. J. Moody, M. Pass, C. W. Rees, R. E. Bolten, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 2491.
- [25] R. E. Bolten, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1775.
- [26] P. Magnus, S. Halazy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2985.
- [27] S. Halazy, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1421.
- [28] P. Magnus, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 389.
- [29] P. Carter, S. Fitzjohn, P. Magnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1162, sowie *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2711.
- [30] P. Magnus, T. Gallagher, J. Schultz, Y. S. Or, T. P. Ananthanarayan, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2706.
- [31] D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2717.
- [32] D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 695.
- [33] D. L. Boger, R. S. Coleman, B. J. Invergo, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1521.
- [34] D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3250.
- [35] D. L. Boger, R. S. Coleman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 1027.
- [36] D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2240.
- [37] G. A. Kraus, S. Yue, J. Sy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 283.
- [38] G. A. Kraus, S. Yue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1198.

- [39] W. Wierenga, US. Pat. 4424365, 1984.
- [40] R. J. Sundberg, E. W. Baxter, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2687.
- [41] R. J. Sundberg, B. C. Pearce, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 425.
- [42] R. J. Sundberg, T. Nishiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4773.
- [43] M. A. Warpehoski, V. S. Bradford, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 131.
- [44] M. A. Warpehoski, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4103.
- [45] M. A. Warpehoski, V. S. Bradford, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2735.
- [46] W. Wierenga, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5621.
- [47] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1647.
- [48] P. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1645.
- [49] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 344.
- [50] R. Baird, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 567.
- [51] R. J. Sundberg, E. W. Baxter, W. J. Pitts, R. Ahmed-Schofield, T. Nishiguchi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5097.
- [52] T. A. Bryson, G. A. Roth, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2167.
- [53] Y. Murakami, *J. Synth. Org. Chem. (Japan)* **1987**, 45, 1171.
- [54] S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71.
- [55] H. E. Johnson, D. G. Crosby, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2794.
- [56] G. J. Mulder, J. A. Hinson, J. R. Gilette, *Biochem. Pharmacol.* **1978**, 27, 1641.
- [57] F. Yamada, M. Somei, *Heterocycles* **1987**, 26, 1173; D. A. Boyles, D. E. Nichols, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5128.
- [58] G. W. Gribble, J. H. Hoffman, *Synthesis* **1977**, 859.
- [59] L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1147.
- [60] R. M. Coates, C. W. Hutchins, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4742.
- [61] P. Martin, Proceedings of Eleventh Int. Congress of Heterocyclic Chemistry, Heidelberg, 1987, p. 139.
- [62] S. Prabhakar, A. M. Lobo, M. Marques, *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 167.