

Selektive katalytische Hydrierungen und Hydrogenolysen

7. Mitteilung¹: Stereoselektive Synthese von *cis*-1-Acyl-2,3-dihydro-2-carbalkoxy-1 *H*-indol-3-essigsäureestern

E. REIMANN, W. ERDLE und H. UNGER

Der Indolessigsäureester **2** wird in Form der *N*-Acyl-Derivate **3** und **4** stereoselektiv in hoher Ausbeute zu den entsprechenden *cis*-Indolinen **5** und **6** hydriert. **5** ist mit einer Stereomerenrate von 80% zum *trans*-Derivat **8a** isomerisierbar, **6** ist selektiv zur Dicarbonsäure **7** verseifbar. Die Stereomeren lassen sich NMR-spektroskopisch zweifelsfrei zuordnen.

Selective catalytic hydrogenations and hydrogenolyses, part VII: stereoselective synthesis of 1-acyl-2,3-dihydro-2-carbalkoxy-1 *H*-indole acetic acid esters

The indole acetic acid ester **2** is stereoselectively hydrogenated via its *N*-acyl derivatives **3**, **4** giving the corresponding *cis*-indolines **5**, **6** in high yields. **5** is isomerized to the *trans*-derivative **8a** with a stereomer ratio of 80%; **6** can be cleaved selectively to the dicarboxylic acid **7**. The configurations are confirmed unequivocally by NMR spectroscopy.

1. Einleitung

Die Reduktion von Indolen zu den entsprechenden 2,3-Dihydroverbindungen, den Indolinen ist u. a. besonders im Bereich der Wirkstoffsynthese von allgemeinem Interesse. Obwohl dieser Umwandlung seit jeher beachtliche Aufmerksamkeit geschenkt worden ist, gibt es dafür bis jetzt offensichtlich keine universell anwendbare, effiziente Methode. Vielmehr hängt die Wahl der Reduktionsmethode oft von Struktur und Eigenschaften des Edukts, zum Teil auch vom Produkt sowie vom Reaktionsmilieu ab [1–5].

Ein attraktives Verfahren, das einen breiteren Anwendungsbereich verspricht, ist seit langem bekannt [6], allerdings bisher kaum benutzt worden. Danach können Indole nach *N*-Acetylierung unter milden Bedingungen in neutralem Reaktionsmilieu mühelos katalytisch zu *N*-Acetylindolinen hydriert werden [7–9].

Am Beispiel des Indol-3-carbonsäureesters konnte die Methode mit überzeugendem Ergebnis getestet werden: Aus-

schließlich in Form seiner *N*-Acyl-Derivate ist dieser in ausgezeichneter Ausbeute zu den entsprechenden Indolinen hydrierbar. Optimale Resultate erhält man vor allem dann, wenn die *N*-Meth- oder Ethoxycarbonyl-Derivate eingesetzt werden [10].

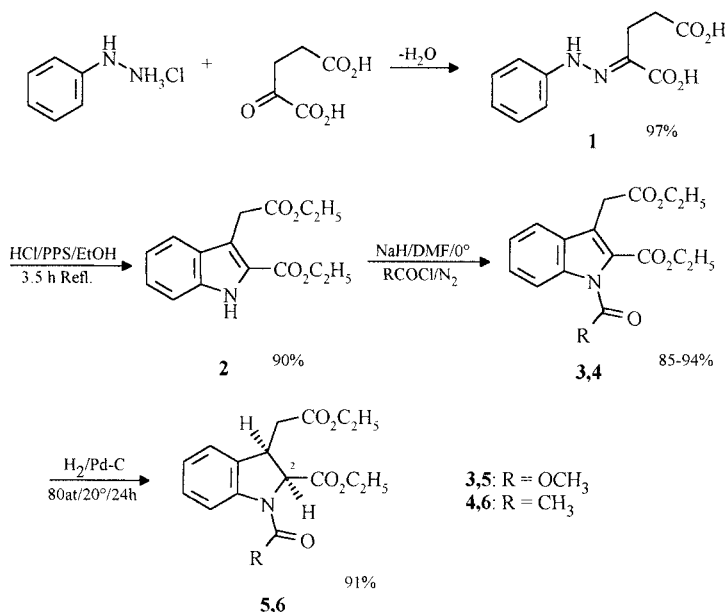
Auf analoge Weise, d. h. durch katalytische Hydrierung von 1-Acyl-2-carboxy-1 *H*-indol-3-essigsäure bzw. deren Diester **3**, **4** sollten die Titelverbindungen **5**, **6** zugänglich sein. Beide – sowohl die Indoldicarbonsäure **2** (H statt C₂H₅) als auch ihr Hydrierungsprodukt **7** (H statt CH₃CO) – gelten als interessante Modells-substanzen für Bindungsstudien am NMDA-Rezeptor [11].

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Synthese des Indoldicarbonsäureesters **2** und dessen katalytische Umwandlung in die entsprechenden Indolin-Derivate **5**, **6**.

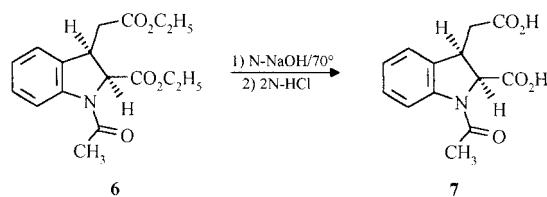
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Den benötigten 2-Carboethoxy-1 *H*-indol-3-essigsäure-ethylester (**2**) haben wir nach Literaturangaben [12] – mit

Schema 1



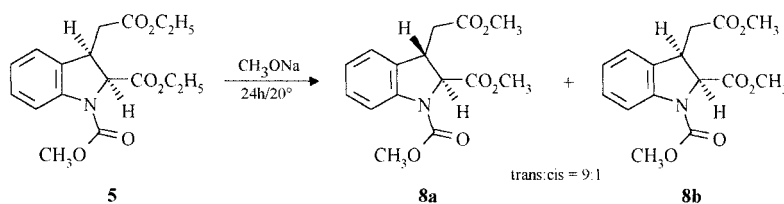
Schema 2

Tabelle: δ - und J -Werte für das 2-H-Atom

Verbdg.	δ (ppm)		$J_{2H,3H}$ (Hz)	
	<i>cis</i>	<i>trans</i> ^a	<i>cis</i>	<i>trans</i> ^a
Urethan	4,99	4,69	9,4	3,64
Acetyl	5,22/5,02	–	9,4	–
Acetyl-Säure	5,22/5,19	–	je 10,1	–

^a Dimethylester

Schema 3



verbesserter Arbeitsvorschrift – durch Fischer-Indolsynthese aus dem leicht erhältlichen Phenylhydrazon **1** der 2-Oxoglutarinsäure in ausgezeichneter Gesamtausbeute (>87%) erhalten.

Nachdem die katalytische (und chemische) Reduktion bisher offenbar nicht gelungen ist [11], acylierte man **2** mit Chlorameisensäuremethylester bzw. Acetylchlorid zu den Derivaten **3**, **4**, die nunmehr bei 80 bar/Raumtemperatur glatt und stereoselektiv zu den isomerenreinen *cis*-Indolinen **5**, **6** hydriert werden konnten. Demgegenüber werden bei der Reduktion von 2,3-disubstituierten Indolen nach [5] Stereoemengemische erhalten.

Die Konfiguration läßt sich NMR-spektroskopisch über die Kopplung von 2-H/3-H zweifelsfrei belegen. In der energieminierten *cis*-Form von **5** berechnet sich der Diederwinkel 2H–C2–C3–3H zu $\varphi = 0,34^\circ$ entsprechend einer Kopplungskonstanten $J_{2H,3H} = 10,18$ Hz. Der gemessene Wert für das Dublett von 2-H beträgt $J_{2H,3H} = 9,4$ Hz und spricht somit eindeutig für das *cis*-Stereoem. Demgegenüber absorbiert das *trans*-Isomer **8a** (s. u.) in höherem Feld bei $\delta = 4,69$ ppm mit $J_{2H,3H} = 3,64$ Hz (berechnet für den Dimethylester **8a**: $\varphi = 118^\circ$, $J = 3,58$ Hz; (Tabelle)).

Das ¹H-NMR-Spektrum des *N*-Acetyl-Derivates **6** enthält deutlich voneinander getrennte Doppelsignale, die auf Amidrotamere zurückzuführen sind. So gibt das 2-H-Atom zwei Dubletts bei $\delta = 5,20$ und 5,00 ppm im Integrationsverhältnis 2:3 jeweils mit der typischen *cis*-Kopplung und der Gesamtintegration für 1 H-Atom. Im selben Verhältnis erscheint auch das Doppelsignal des *N*-Acetylrestes bei $\delta = 2,40$ und 2,08 ppm.

Die partielle Verseifung von **6** liefert die entsprechende Dicarbonsäure **7**, deren Doppelsignal von 2-H bei $\delta = 5,22$ und 5,10 ppm liegt, jedoch mit einem Integrationsverhältnis von 7:3 und einer mit der Berechnung (s. o.) praktisch übereinstimmenden Kopplungskonstanten von je $J_{2H,3H} = 10,1$ Hz (Tabelle).

Zur Gewinnung spektroskopischer Daten für das *trans*-Stereoem wurde die *cis*-Verbindung **5** nach Lit. [11] unter Umesterung zum Dimethylester **8a** isomerisiert; in 62% Ausbeute fiel ein Gemisch an, das die Stereoemeren im Verhältnis *trans*:*cis* = 9:1 enthält und dc trennbar ist (s. Exp. Teil).

Die beschriebene Hydrierung bietet somit einen bequemen, effizienten Zugang zu wertvollen – ggf. stereoemeren-

reinen – Indolinen gegenüber einem vielstufigen Totalaufbau mit evtl. anschließender Stereoemerenentrennung [11].

3. Experimenteller Teil

3.1. Geräte und Hilfsmittel

Schmp. (unkorrigiert): Kofler Heizbank (Fa. Reichert) und Tottoli-Gerät (Fa. Büchi). IR: Perkin-Elmer Paragon 1000 FTIR. MS (70 eV): Hewlett-Packard MS-Engine. ¹H-NMR und ¹³C-NMR: Jeol GSX 400 (400 bzw. 100 MHz), CDCl₃, TMS als innerer Standard. Elementaranalysen: Heraeus CHN-Rapid. DC: DC-Mikroplatten SI F (Riedel de Haen), Laufmittel (Fl.). Flash-Chromatographie (FC): Kieselgel 60 ICN SiliTech (0,032–0,064 mm) und Kieselgel Merck (0,040–0,063 mm). Energieminimierung: Programm PCMODEL 4,0 (Serena Software).

3.2. 2-Phenylhydrazonoglutarinsäure (**1**)

Verbesserte Herstellung nach [12]: Zu einer Lösung von 11,6 g (80,2 mmol) Phenylhydrazin-HCl in 150 ml H₂O, der man einige auf dem Uhrglas zu gewinnende Impfkristalle des Produkts zugesetzt hat, tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 11,5 g (77,2 mmol) α -Ketoglutarinsäure (98%) in 70 ml H₂O anfangs langsam, dann rasch zu (Gesamtdauer ca. 8 min). Noch vor beendeter Zugabe beginnt ein dicker gelber feinkristalliner Niederschlag auszufallen. Nach 15 h Aufbewahren zunächst bei 20 °C, dann 24 h im Kühlschrank wird das Kristallisat abgesaugt, zweimal mit wenig eiskaltem H₂O gewaschen und über CaCl₂ bei 20 °C i. Vak. getrocknet. Ausb.: 17,5 g (97%) kanariengelbes Produkt, das zur anschließenden Umsetzung rein genug ist. Schmp. 163–167 °C (Sintern ab ca. 140 °C; Lit. s. o. Schmp. 158–159 °C). C₁₁H₁₂N₂O₄ (236,2)

3.3. 2-Ethoxycarbonyl-1H-indol-3-essigsäureethylester (**2**)

Verbesserte Herstellung nach [12]: In eine Mischung aus 10,8 g Polyphosphorsäure und 250 ml abs. EtOH leitet man zügig unter Eiskühlung trockenen Chlowsasserstoff bis zur Sättigung ein (Dauer ca. 40 min), gibt 21,0 g (88,9 mmol) **1** zu und erhitzt die gelbe Suspension bei Feuchtigkeitsausschluß 3,5 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen werden ca. 120 ml Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der dicke, gelbe Kristallbrei in 400 ml Eis/H₂O-Mischung eingerührt; restliches Rohprodukt wird mit wenig EtOH (nicht mit H₂O!) übertragen. Die gelbe Suspension wird noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mindestens 24 h im Kühlschrank aufbewahrt. Man saugt ab, wäscht den Filtrückstand mit wenig eiskaltem H₂O (3 \times 35 ml) und trocknet ihn bei 30 °C i. Vak. zunächst über CaCl₂, dann über festem KOH. Ausb.: 22,5 g (92%) beigefarbene Kristalle; Schmp. 76–78 °C (Lit. [13]: 75–78 °C nach Subl.; Lit [14]: 83–84 °C; Lit. [15]: 86–87 °C). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1,15–1,19 (t, $J = 7,27$ Hz, 3 H, 3-C–CO₂–C–CH₃), 1,30–1,34 (t, $J = 7,27$ Hz, 3 H, 2-CO₂–C–CH₃), 4,07–4,12 (m, 4 H, 3-CH₂CO₂CH₂-), 4,28–4,33 (q, $J = 7,26$ Hz, 2 H, 2-CO₂–CH₂), 7,05–7,09 (m, 1 arom. H), 7,18–7,30 (m, 2 arom. H), 7,56–7,58 (d, $J = 8,12$ Hz, 1 arom. H, 7-H), 9,00 (breites s, 1 H, NH), (vergl. auch Lit. [16] und [13]). ¹³C-NMR: δ (ppm)/Zahl der H-Atome nach DEPT = 14,16/3 und 14,11/3 (2 C, 2 O–C–CH₃), 30,66/2 (1 C, 3-CH₂), 60,85/2 und 60,72/2 (2 C, 2 OCH₂), 111,93/1 (1 arom. CH), 115,52/0 (1 arom. C), 120,32/1 (2 arom. CH), 124,37/0 (1 arom. C),

125,43/1 (1 arom. CH), 127,78/0 (1 C), 135,81/0 (1 C, C-7a), 162,06/– (1 C, 2-CO₂R), 171,38/– (1 C, 3-C–CO₂R).

3.4. Acylierungen von 2

3.4.1. Mit Chlorameisensäuremethylester: 3-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-1-H-indol-1,2-dicarbonensäure, 1-methylester, 2-ethylester (3)

Zu einer Lösung von 1,0 g (3,6 mmol) **2** in 20 ml abs. DMF gibt man unter Eiskühlung, N₂ und Rühren 164 mg (5,5 mmol) NaH (80%), rührt 15 min ohne Kühlung weiter und tropft dann unter Kühlung (<5 °C) 0,42 ml (5,4 mmol) Chlorameisensäure-methylester zu. Die Mischung wird noch 1 h bei 5 °C gerührt, dann mit 55 ml H₂O hydrolysiert und mit CHCl₃ (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten CHCl₃-Extrakte wäscht man zweimal mit gesätt. NaCl-Lösg. und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird ggf. restliches DMF im Ölpumpenvak./50 °C entfernt. Den öligen Rückstand reinigt man durch FC (CHCl₃/MeOH 25:0,02). Ausb.: 1,13 g (94%) hellgelbes Öl, das nach ca. 15 h durchkristallisiert ist. Schmp. 75–76 °C. DC (Fl. wie bei FC): R_f = 0,65 (Edukt: R_f = 0,43). IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2983, 2906, 1732, 1595, 1571, 1442, 1357, 1335, 1241, 1181, 1107, 1028, 748. ¹H-NMR: δ (ppm) = 1,24–1,21 und 1,41–1,38 (je t, je J = 7,27/6,83 Hz, je 3 H, 2-CO₂–C–CH₃ und 3-C–CO₂–C–CH₃), 3,92 (s, 2 H, 3-CH₂), 4,00 (s, 3 H, N–CO₂CH₃), 4,17–4,11 und 4,43–4,38 (je q, je J = 7,26 Hz, je 2 H, 2-CO₂–CH₂ und 3-C–CO₂CH₂), 7,32–7,28 und 7,46–7,42 (je m, je 1 arom. H), 7,60 (d, J = 7,70 Hz, 1 arom. H), 8,06 (d, J = 8,12 Hz, 1 arom. H, 7-H). ¹³C-NMR: δ (ppm)/Zahl der H-Atome nach DEPT = 14,14/3 und 14,07/3 (2 C, 2 O–C–CH₃), 30,36/2 (1 C, 3-CH₂), 54,16/3 (1 C, OCH₃), 61,56/2 und 61,08/2 (2 C, 2 OCH₂), 114,95/1 (1 C, C-7), 120,32/1 (1 arom. CH), 120,51/0 (1 arom. C), 123,51/1 und 127,18/1 (je 1 arom. CH), 128,33/0 und 128,08/0 (je 1 arom. C), 136,41/0 (1 C, C-7a), 151,29/– (1 C, N–CO₂R), 161,81/– (1 C, 2-CO₂R), 169,92/– (1 C, 3-C–CO₂R). C₁₇H₁₉NO₆ (333,3)

3.4.2. Mit Acetylchlorid: 1-Acetyl-3-[(ethoxycarbonyl)methyl]-1-H-indol-2-carbonsäureethylester (4)

Zu einer Lösung von 5,5 g (20 mmol) **2** in 50 ml absol. DMF gibt man unter Eiskühlung, N₂ und Rühren portionsweise 1,2 g (40 mmol) NaH (80%), rührt noch 15 min ohne Kühlung weiter und tropft schließlich unter Kühlung mit Eis/NaCl-Mischung die Lösung von 3,14 g (= 2,85 ml; 40 mmol) Acetylchlorid in 4 ml absol. THF zu. Man rührt 1 h unter Kühlung weiter, hydrolysiert die Mischung mit 200 ml Eis/H₂O und schüttelt sie mit 75 ml Ether intensiv durch. Nach Abtrennen der organ. Phase wird die wäbr. Schicht mehrmals mit Ether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen wäscht man mit gesätt. NaCl-Lösung (2 × 50 ml) und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. wird der Rückstand (ca. 6,5 g) durch FC (CHCl₃/MeOH 25:0,02) gereinigt. Ausb.: 5,4 g (85%) gelbes Öl. DC (CHCl₃/MeOH 20:0,25): R_f = 0,67 (Edukt: R_f = 0,54). MS: m/z (rel. Int. [%]) = 317 (M⁺, 10), 275 (84), 229 (66), 202 (100), 156 (71), 128 (33), 101 (12), 84 (15). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1,25–1,22 (t, J = 7,27/6,84 Hz, 3 H, 3-C–CO₂–C–CH₃), 1,43–1,39 (t, J = 6,83/7,27 Hz, 3 H, 2-CO₂–C–CH₃), 2,59 (s, 3 H, N–COCH₃), 3,99 (s, 2 H, 3-CH₂), 4,18–4,12 (q, J = 7,27 Hz, 2 H, 3-C–CO₂CH₂), 4,44–4,38 (q, J = 6,84/7,27 Hz, 2 H, 2-CO₂CH₂), 7,33–7,26, 7,48–7,43 und 7,63–7,61 (je m, je 1 arom. H), 8,07 (d, J = 8,54 Hz, 7-H). ¹³C-NMR: δ /Zahl der H-Atome nach DEPT = 14,12/3 und 14,16/3 (je 1 C, je OC–CH₃), 26,96/3 (1 C, CH₃CO–), 30,69/2 (1 C, 3-CH₂), 61,19/2 und 61,83/2 (je 1 C, je OCH₂), 114,99/1 (1 arom. CH), 116,12/0 (?) (1 arom. C), 120,50/1 (1 arom. CH), 122,73/0 (1 arom. C), 123,68/1 und 127,98/1 (je 1 arom. CH), 128,22/0 (1 arom. C), 136,94/0 (1 C, C-7a), 161,98/– (1 C, 2-CO₂R), 170,00/– (1 C, N–CO), 170,35/– (1 C, 3-C–CO₂R). C₁₇H₁₉NO₅ (317,3)

3.5. Hydrierungen

3.5.1. cis-2,3-Dihydro-3-[(ethoxycarbonyl)methyl]-1-H-indol-1,2-dicarbonensäure, 1-methylester, 2-ethylester (5)

Eine Lösung von 4,3 g (12,9 mmol) **3** in 120 ml EtOH p. a. wird mit 1,5 g Pd–C (5%) 24 h bei 80 bar H₂-Anfangsdruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Rohausb.: 4,3 g (prakt. 100%) Öl, das bei Raumtemperatur zu kristallisieren beginnt und durch FC (Kieselgel; CHCl₃/Petrolether 20:2) gereinigt wird. Ausb.: 3,95 g (91%) hellgelbes, langsam durchkristallisierendes Öl; Schmp. 70 °C. DC: a) CHCl₃/Petrolether 20:2, R_f = 0,21 (Edukt R_f = 0,32); b) Toluol/Ethylacetat 5:1, R_f = 0,44 (Edukt R_f = 0,55). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1,21–1,15 (q-ähnlich, 3 H, OC–CH₃), 1,26–1,23 (t, J = 6,84/7,27 Hz, 3 H, OC–CH₃), 2,46–2,43 und 2,50–2,48 (dd, J = 17,53/9,4 Hz, 1 H, 3-CH_b), 2,76–2,74 und 2,81–2,79 (dd, J = 17,1/5,56 Hz, 1 H, 3-CH_a), 3,70 und 3,84 (2 breite s, insges. 3 H, N–CO₂CH₃), 4,23–4,03 (m, insges. 5 H, 2 OCH₂ und 3-H), 5,00–4,98 (d, J = 9,4 Hz, 1 H, 2-H), 6,92–6,89 (t, J = 7,69/7,27 Hz, 1 arom. H), 6,98–6,96 (d, J = 7,69 Hz, 1 arom. H), 7,19–7,16 (breites s, 1 arom. H), 7,44 und 7,84 (2 breite s, insges. 1 H, 7-H), (Messung bei 50 °C:

J = 10,25 Hz, 2-H). ¹³C-NMR: δ (ppm)/Zahl der H-Atome nach DEPT = 13,92/3 und 14,07/3 (2 C, 2 OC–CH₃), 34,73/2 (1 C, 3-CH₂), 38,96/1 (1 C, C-3), 52,62/3 (1 C, OCH₃), 60,87/2 und 61,25/2 (2 C, 2 OCH₂), 64,30/1 (1 C, C-2), 114,61/1 (2 arom. C), 123,01/1 und 128,46/1 (je 1 arom. CH), 130,48/0 und 142,32/0 (je 1 arom. C), 152,83/– (1 C, N–CO₂R), 169,45/– und 171,28/– (je 1 C, je CO₂R). C₁₇H₂₁NO₆ (335,4)

3.5.2. cis-1-Acetyl-2,3-dihydro-3-[(ethoxycarbonyl)methyl]-1-H-indol-2-carbonsäureethylester (6)

5,23 g (16,5 mmol) **4** werden in 140 ml EtOH p. a. mit 1,7 g Pd–C (5%) wie unter 3.5.1. beschrieben hydriert. Rohausb.: 5,1 g (97%); FC (kurze Säule; CHCl₃): Ausb.: 4,8 g (91%) hellgelbes, zähes durchkristallisierendes Öl. Schmp.: 86 °C; DC (Toluol/Ethylacetat 5:1): R_f = 0,18 (Edukt R_f = 0,44); MS: m/z (rel. Int. [%]) = 319 (M⁺, 7), 246 (10), 204 (28), 130 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1,18 und 1,26 (2 t, je J = 7,1 Hz, 6 H, 2 OC–CH₃), 2,08 und 2,40 (2 s, insges. 3 H, COCH₃), 2,59–2,43 (dd, J = 17,8/10,9 Hz, 1 H, 3-CH_b), 2,98–2,71 (2 dd, J = 17,8/4,1 bzw. 17,3/5,0 Hz, 1 H, 3-CH_a), 4,25–4,05 (m, 5 H, 2 OCH₂ und 3-H), 5,03–5,00 und 5,23–5,20 (2 d, je J = 9,4 Hz, insges. 1 H, 2-H), 7,22–6,96 und 8,15–8,13 (d, J = 7,89 Hz und m, insges. 4 arom. H). ¹³C-NMR: δ (ppm)/Zahl der H-Atome nach DEPT = 13,00/3 und 13,19/3 (2 C, 2 OC–CH₃), 23,47/22,72/3 (1 C, COCH₃), 33,84/33,16/2 (1 C, 3-CH₂), 36,70/39,10/1 (1 C, C-3), 60,38/60,10/2 und 60,90/60,83/2 (2 C, 2 OCH₂), 64,74/63,63/1 (1 C, N–CH), 116,19/112,69/1, 121,44/1, 123,08/122,54/1 und 127,68/127,56/1 (4 arom. CH), 132,47/129,97/0 und 141,96/140,55/0 (2 arom. C), 167,63/167,51/–, 168,46/– und 170,6/170,54/–, (3 C, 2 CO₂R und N–CO). C₁₇H₂₁NO₅ (319,4)

3.6. cis-1-Acetyl-2-carboxy-2,3-dihydro-1-H-indol-3-essigsäure (7)

Eine Mischung aus 1,56 g (4,9 mmol) **6** und 24,4 ml N–NaOH wird unter Erwärmen auf 70 °C bis zur klaren Lösung gerührt (ca. 1,5–2,5 h). Man wäscht die abgekühlte Lösung dreimal mit Ether, säuert die wäbr. Phase mit 2 N–HCl an und überschichtet mit 10–15 ml Petrolether. Die luftdicht verschlossene Mischung wird zunächst 15 h bei RT, dann einige Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Der auskristallisierte Feststoff wird abgesaugt und bei 30 °C i. Vak. getrocknet. Ausb.: 835 mg (65%) oberflächlich rosa bis rot gefärbte Kristalle; Schmp.: 215–220 °C. ¹H-NMR: δ (ppm) = 2,17 und 2,64–2,40 (m und s, insges. 4 H, 3-CH_b und COCH₃), 3,05 und 3,15 (2 dd, je J = 16,9/5,1 Hz, insges. 1 H, 3-CH_a), 4,37–4,19 (2 breite schwach aufgesp. m, insges. 1 H, 3-H), 5,22 und 5,10 (2 d, je J = 10,1 Hz, insges. 1 H, 2-H) 7,11, 7,44–7,20 und 8,13, (d, m und t, je J = 7,7 Hz, insges. 4 arom. H), 12,2–13,5 (breites s, CO₂H). MS (C. i.): m/z (rel. Int. [%]) = 292 (M⁺ + 29, 7), 264 (M⁺ + 1, 100), 246 (81), 218 (82), 204 (19), 176 (38), 145 (19), 130 (14), 92 (37), 79 (40).

3.7. trans/cis-1-Acetyl-2,3-dihydro-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-1-H-indol-2-carbonsäure-methylester (8a/8b) (9:1-Stereomengemisch)

Zu einer Lösung von 332 mg (14,7 mmol) Na in 4,5 ml MeOH p. a. gibt man 883 mg (2,63 mmol) **5** und rührt die Mischung 24 h unter N₂ bei RT. Das trübe rötlich braune Gemisch wird in 25 ml eiskalte 2 N–HCl eingetragt und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherextrakte mit Na₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man den Rückstand (737 mg) durch FC (CHCl₃/Petrolether 25:0,02). Ausb.: 495 mg (62%) gelbes Öl. DC: a) Toluol/Ethylacetat 5:1, R_f = 0,31 *trans* (Edukt *cis* R_f = 0,45); b) CHCl₃/Petrolether 25:0,02, R_f = 0,24 *trans* (Edukt *cis* R_f = 0,21); das Rohprodukt zeigt zusätzlich einen Fleck am Start. MS: m/z (rel. Int. [%]) = 307 (M⁺, 15), 247 (18), 234 (15), 202 (26), 144 (19), 130 (18), 84 (13). ¹H-NMR: δ (ppm) = 2,66 (d, J = 6,7 Hz, 2 H, 3-CH₂), 3,89–3,60 (m, insges. 10 H, darin bei 3,81 breites s; bei 3,74, 3,72, 3,69 und 3,66 q-ähnlich, N–CO₂CH₃, 2 CO₂CH₃ und 3-H), 4,69 und 5,05 (2 d, J = 3,64 bzw. 10,4 Hz, insges. 1 H, 2-H im Verhältnis *trans*:*cis* = 9:1), 6,95 (t-ähnlich, J = 7,5 Hz, 1 arom. H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1 arom. H, 4-H), 7,21 (t-ähnlich, J = 7,8 Hz, 1 arom. H), 7,60–8,00 (breites s, 1 arom. H, 7-H). C₁₅H₁₇NO₆ (307,3)

¹ 6. Mitt.: Reimann, E.; Höglmüller, A.: Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 685 (1985)

Literatur

- 1 Robinson, B.: Chem. Rev. **69**, 785 (1969)
- 2 a) Livingstone, R.: in: Coffey, S. (Ed.): Rodd's Chemistry of Carbon Compounds 2. Edit., Vol. IV^A, S. 405, 445; Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-London-New York 1973. b) Livingstone, R.: in: Ansell, M. F. (Ed.): Rodd's Chemistry of Carbon Compounds 2. Edit., Suppl. to the 2. Edit., Vol. IV^A, S. 407, 437; Elsevier Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo 1984. c) Joule, J. A.: in: Sainsbury, M. (Ed.): Rodd's Chemistry of Carbon Compounds 2. Edit., 2. Suppl. to the 2. Edit., Vol. IV^A, S. 570; Elsevier Amsterdam-Lausanne-New York-Oxford-Shannon-Tokyo 1997

- 3 Meise, W.: in: Kropf, H. (Ed.): Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. IV/1c Reduktion I, S. 294, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1980
- 4 Remers, W. A.: in: Weissberger, A.; Taylor, E. C. (Eds.): The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 25/1 Indoles I: (Houlihan, W. J.; Ed.) S. 163, John Wiley and Sons, Inc.; New York-London-Sydney-Toronto 1972
- 5 Gribble, G. W.; Hoffman, J. H.: *Synthesis* 859 (1977)
- 6 Omoto, Y.; Fujinuma, Y.; Kuo, K.; Sugiyama, N.: *Nippon Kagaku Zasshi* **87**, 760 (1966); *C.A.* **65**, 15304e (1966)
- 7 Pierini, A. B.; Cardozo, M. G.; Montiel, A. A.; Albonico, S. M.; Pizzomo, M. T.: *J. Heterocycl. Chem.* **26**, 1003 (1989)
- 8 Toth, T.; Gerecs, A.: *Acta chim. Acad. Sci. Hung.* **67**, 229 (1971); *C.A.* **74**, 125322r (1971)
- 9 Hydorn, A. E.: *J. Org. Chem.* **32**, 4100 (1967)
- 10 Reimann, E.; Haßler, Th.; Lotter, H.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* **323**, 255 (1990)
- 11 Noe, C. R.; Knollmüller, M.; Schödl, C.; Berger, M. L.: *Sci. Pharm.* **64**, 577 (1996)
- 12 Robinson, J. R.; Good, N. E.: *Can. J. Chem.* **35**, 1578 (1957)
- 13 Gray, N. M.; Dappen, M. S.; Cheng, B. K.; Cordi, A. A.; Biesterfeld, J. P.; Hood, W. F.; Monahan, J. B.: *J. Med. Chem.* **34**, 1283 (1991)
- 14 Wislicenus, W.; Waldmüller, M.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **44**, 1572 (1911)
- 15 Sakurai, S.; Komachiya, Y.: *Nippon Kagaku Zasshi* **82**, 490 (1961); *C.A.* **56**, 10266 (1961)
- 16 Keller, H.; Langer, E.; Lehner, H.: *Monatsh. Chem.* **108**, 123 (1977)

Eingegangen am 28. September 1998
Angenommen am 3. Dezember 1998

Univ.-Prof. Dr. E. Reimann
Butenandtstr. 5–13, Haus C
D-81377 München
ebrei@cup.uni-muenchen.de