

Studien zur Synthese der Mitomycine, 2¹⁾**Synthese des Mitosen-Gerüsts durch intramolekulare Wittig-Olefinierung^{2,3)}**

Wilhelm Flitsch*, Petra Rußkamp und Werner Langer

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 5. November 1984

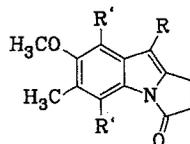
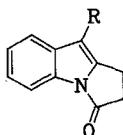
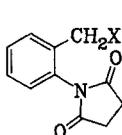
Es werden effiziente Darstellungsmethoden für Benzopyrrolidin-Derivate beschrieben, die eine intramolekulare Wittig-Olefinierung als Cyclisierungsreaktion verwenden. Anschließende Vilsmeier-Reaktion führt zum Mitosen-Gerüst.

Studies on the Synthesis of Mitomycins, 2¹⁾. – Synthesis of the Mitosene Skeleton by Intramolecular Wittig Olefination^{2,3)}

Efficient methods for the preparation of benzopyrrolizine derivatives using intramolecular Wittig olefination as cyclization reaction are presented. Subsequent Vilsmeier formylation results in the formation of the mitosene skeleton.

Ergänzend zu den vorstehend beschriebenen Synthesen von Mitosan-Derivaten¹⁾ interessierte eine Gerüstsynthese, die die Einführung von Substituenten stufenweise und unabhängig voneinander gestattet. Es bot sich eine intramolekulare Wittig-Olefinierung an, die schon früher zur Bildung heterocyclischer Fünfringe verwendet worden war⁴⁾.

Angestrebt wurde zunächst das Phosphoniumsalz **1c**. Anschließend sollte durch ein geeignet substituiertes Derivat dieser Verbindung die Abhängigkeit der Cyclisierungsmethode vom Substitutionsmuster studiert werden. Wir haben **1c** über



1	X
a	H
b	Br
c	$\text{PPh}_3^+ \text{Br}^-$
d	$\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$

	R
2a	H
b	CHO

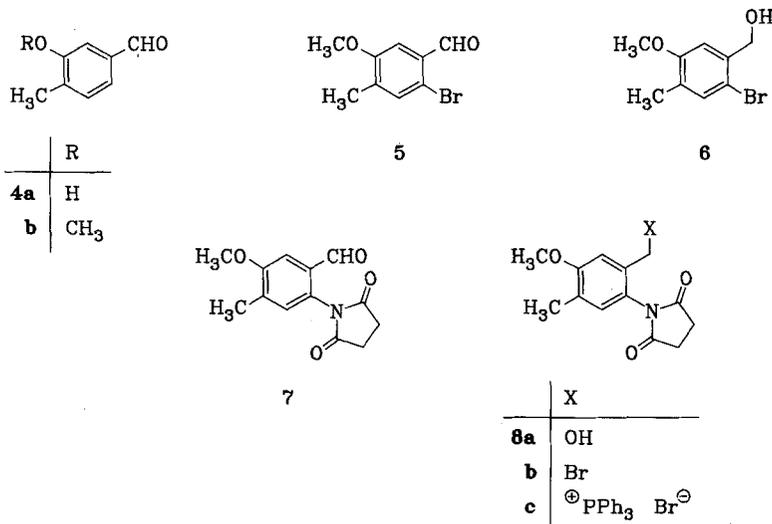
	R	R'
3a	H	H
b	CHO	H
c	H	OH

das Bromid **1b**⁵⁾, das aus dem *o*-Tolylsuccinimid **1a**³⁹⁾ durch radikalische Bromierung in 60% Ausbeute einfach zugänglich ist, erhalten.

Die anschließende Cyclisierung zu **2a**⁷⁾ gelang mit Natriumhydrid oder Kalium-*tert*-butylat in siedendem Toluol oder Xylol in Ausbeuten von 37–55%³⁾. Eine Steigerung der Ausbeute auf 86% konnte durch langsame inverse Zugabe des in wasserfreiem Dimethylformamid gelösten **1c** in eine auf 120°C erwärmte Lösung von Kalium-*tert*-butylat in Dimethylformamid erreicht werden.

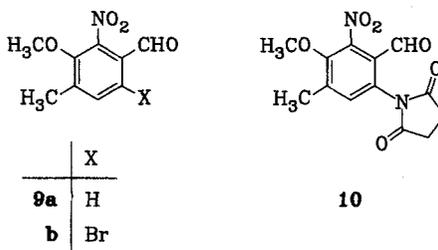
Das Olefinierungsprodukt **2a** zeigt ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie Triphenylphosphan und konnte von diesem nicht durch fraktionierende Kristallisation abgetrennt werden. Die daher erforderliche säulenchromatographische Reinigung des Reaktionsproduktes limitierte die Größe der Ansätze. Da sich bekanntlich die Spaltprodukte der Wittig-Horner-Emmons-Olefinierung leicht extraktiv aus dem Reaktionsgemisch entfernen lassen, interessierten wir uns für diese Variante. Analoge Umsetzungen wurden schon früher beschrieben⁸⁾. Wir haben den Phosphonsäureester **1d** aus dem Bromid **1b** durch Arbusov-Reaktion⁹⁾ in 88% Ausbeute erhalten. Trotz vieler Bemühungen³⁾ konnte die Ausbeute der anschließenden Cyclisierungsreaktion jedoch nicht über 34% gesteigert werden. Die Vilsmeier-Formylierung von **2a** zu **2b** gelang unter den üblichen Bedingungen¹⁰⁾ problemlos in 92% Ausbeute.

Ausgangsmaterial für die Synthese eines geeignet substituierten Benzopyrrolizin-Derivates **3b** war das Phosphoniumsalz **8c**.



Schlüsselschritt der Synthese dieser Verbindung ist die nucleophile aromatische Substitution eines Bromatoms durch einen Succinimido-Rest, die schon früher studiert wurde¹¹⁾. Als aromatische Kupplungskomponente diente der Aldehyd **5**¹²⁾. Dieser konnte ausgehend vom käuflichen *p*-Tolualdehyd über **4a**¹³⁾ erhalten werden. Entsprechend einem Vorschlag von Kametani¹⁴⁾ haben wir die Bromierung

des Aromaten erst nach der Methylierung des Phenols **4a** (zu **4b**) durchgeführt. Die Reduktion von **5** zu **6** wurde bereits beschrieben¹⁵⁾. Die Umsetzung von **6** mit Natriumsuccinimid in Dimethylformamid in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid ergab nur geringe Ausbeuten an **8a**³⁾. Erfolgreicher verlief die analoge Substitution am Aldehyd **5**, die in 84% Ausbeute zum Imid **7** führte. Die Reduktion von **7** zum Benzylalkohol **8a** gelang mit Natrium-cyanotrihydroborat¹⁶⁾ in Tetrahydrofuran mit 95% Ausbeute. Eine direkte Überführung von **8a** in das Phosphoniumsalz **8c** mit Triphenylphosphan-hydrochlorid¹⁷⁾ gelang nicht. Daher wurde aus dem Alkohol zunächst mit Triphenylphosphan und Dibromtetrachlorethan¹⁸⁾ das Bromid **8b** dargestellt. **8c** wurde ausgehend von **5** in einer Gesamtausbeute von 64% erhalten. Mit der gleichen Ausbeute konnte die anschließende Wittig-Olefinierung zu **3a** durchgeführt werden. Auch die Vilsmeier-Formylierung zum Aldehyd **3b** verlief problemlos.



Die im folgenden beschriebenen Versuche dienen der Einführung der Chinon-Funktion in das Mitosen-System. Angestrebt wird die Verbindung **3c**. Es sollte versucht werden, eine Nitrogruppe frühzeitig in gut zugängliche Verbindungen einzuführen, um anschließend durch Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe und Oxidation zum Chinon zu gelangen¹⁹⁾.

Die Nitrierung des Aldehyds **5** lieferte **9b** in einer Ausbeute von 70%. Die anschließende Einführung des Succinimido-Restes auf dem schon beschriebenen Wege gestaltete sich unbefriedigend: Trotz vieler Versuche haben wir **10** lediglich in 10% Ausbeute erhalten können. Als Nebenprodukt der Reaktion wurde stets **9a** beobachtet, das durch Debromierung aus **9b** entstanden ist. Die Stellung der Nitrogruppe in **9a** folgt aus dem ¹H-NMR-Spektrum, das für die beiden aromatischen Protonen ein Dublett zeigt. Damit ist gleichzeitig die Position der Nitrogruppe in **9b** und **10** bewiesen. Die geringen Ausbeuten bei der Synthese von **10** lassen eine weitere Verfolgung dieses Weges wenig aussichtsreich erscheinen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin Elmer 257. — UV-Spektren: Leitz-UNICAM SP 800 A. — ¹H-NMR-Spektren: Bruker WM 300 und Jeol PMX 60. — ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 90 und WM 300. — Massenspektren: Varian-MAT SM 1 und Varian-MAT CH 7. — Chromatographie: Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße 0.200–0.063 mm); DC-Fertigfolien F₂₅₄ der Fa. Merck.

o-Tolylsuccinimid (**1a**): 100 g (1 mol) Bernsteinsäureanhydrid und 107 g (1 mol) *o*-Toluidin wurden nach der Vorschrift⁶⁾ bei 185°C auf dem Ölbad zusammenschmolzen. Nach ca. 3 h war die Wasserentwicklung beendet. Die Schmelze wurde vor dem Erstarren mit Ethanol aufgenommen, falls erforderlich mit Aktivkohle behandelt und umkristallisiert; Ausb. 148 g (78%) (Lit.⁶⁾ 63%), Schmp. 101°C (aus Ethanol) (Lit.⁶⁾ 102°C).

N-(2-Brommethylphenyl)succinimid (**1b**): 37.8 g (0.2 mol) **1a** wurden mit 36.2 g (0.2 mol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) in 600 ml wasserfreiem CCl₄ unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß mit 0.8 g Azobisisobutyronitril als Starter zur Reaktion gebracht; falls nötig, muß der Starter mehrmals zugegeben werden. Man erhitzte so lange, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war. Nach Verbrauch des NBS (4–10 h) wurden bei noch nicht vollständiger Umsetzung weitere 0.1 Äquivalente NBS zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde noch 1 h unter Rückfluß erhitzt; eventuell wurde diese Zugabe wiederholt. Das Succinimid wurde heiß abfiltriert und der Filtrückstand mehrmals mit heißem CCl₄ eluiert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, das zurückbleibende Öl über Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I) mit Essigester als Laufmittel vom Succinimid befreit. Das Rohprodukt **1b** wurde aus Essigester umkristallisiert; Ausb. 36.5 g (68%), Schmp. 112°C (aus Essigester); DC (Benzin/Essigester, 1:2): $R_F = 0.41$; Ehrlich-Reaktion: in der Hitze rot. – IR (KBr): 3040 (w), 2940 (w, C–H), 1775 (sch, CO, Imid), 1400 (s, CO, Imid), 1490 (m), 1380 (s), 1180 (s), 655 cm⁻¹ (s, C–Br). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 2.98$ [s; 4H, (CH₂)₂], 4.37 (s; 2H, CH₂Br), 7.03–7.53 (m, 4H, Ph). – MS (70 eV): $m/e = 270/268$ (1/3%, M⁺ + 1), 269/267 (8/8%, M⁺), 189 (37%), 188 (100%, M – Br).

[2-(2,5-Dioxo-1-pyrrolidinyl)benzyl]triphenylphosphoniumbromid (**1c**): 26.8 g (0.1 mol) Bromid **1b** und 26.2 g (0.1 mol) Triphenylphosphan wurden in 100 ml wasserfreiem Chloroform gelöst und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Bereits nach 2 h fiel das Phosphoniumsalz aus, das mit 300 ml Ether vollständig ausgefällt, abgesaugt, gründlich mit mehreren Portionen Ether gewaschen, aus Ethanol umkristallisiert und i. Vak. über P₂O₅ scharf getrocknet wurde; Ausb. 47.0 g (89%), Schmp. 251°C (aus Ethanol). – IR (KBr): 3060–2900 (m, C–H), 1780 (m, CO, Imid), 1710 (s, CO, Imid), 1590 (m), 1500 (m), 1440 (s, PPh), 1380 (s), 1175 (s), 1115 (s), 760 (s, Ph), 695 cm⁻¹ (s, Ph). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 60 MHz): $\delta = 2.77$ [s; 4H, (CH₂)₂], 4.95 [d, ²J(P,H) = 15 Hz; 2H, CH₂P], 7.83–8.80 (m; 19H, Ph, PPh₃). – MS (FS, 70 eV, 14 mA): $m/e = 452$ (3%, M⁺ – Br + 2), 451 (50%, M – Br + 1), 450 (100%, M – Br), 449 (24%, M – HBr), 279 (35%, OPPh₃), 171 (35%).

C₂₉H₂₅BrNO₂P (530.4) Ber. N 2.64 Gef. N 2.61

[2-(2,5-Dioxo-1-pyrrolidinyl)benzyl]phosphonsäure-diethylester (**1d**): 24.4 g (9.1 mmol) Bromid **1b** wurden in 50 ml Triethylphosphit suspendiert und nach der Zugabe einer katalytischen Menge wasserfreien Nickel(II)-chlorids (bei 120°C im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz entwässert) unter Rühren schnell bis zum Rückfluß erhitzt. Das freiwerdende Ethylbromid wurde über einen auf 50°C erwärmten absteigenden Schlangenkühler abdestilliert und in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen⁸⁾. Nach 5–10 min war die Entwicklung von Ethylbromid beendet und es hatte sich die zuvor schwarze Reaktionslösung wieder entfärbt. Überschüssiges Triethylphosphit wurde i. Ölpumpenvak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl im Kugelrohr destilliert. Nach längerer Lagerung im Kühlschrank kristallisierte das hellgelbe Öl; Ausb. 26.0 g (88%), Schmp. 35°C. – IR (KBr): 2995, 2970 (w, C–H), 1775 (w, Imid), 1705 (s, CO), 1385 (s), 1260 (m, P=O), 1180 (s), 1055 (s), 1025 cm⁻¹ (s, POEt). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.2$ Hz; 6H, CH₃CH₃), 3.00 [s; 4H, (CH₂)₂], 3.27 [d, ²J(P,H) = 22 Hz; 2H, PCH₂Ph], 4.03 [dt, $J = 7.2$; $J(P,H) = 7.6$ Hz;

4H, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$]. – MS (70 eV): $m/e = 326$ (17%, $\text{M}^+ + 1$), 325 (100%, M^+), 297 (34%, $\text{M} - 28$), 280 (10%, $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 202 (48%), 198 [99%, $\text{M} - \text{PO}(\text{OEt})_2$].

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$ (325.2) Ber. C 55.36 H 6.20 N 4.31 Gef. C 55.14 H 6.17 N 4.31

1,2-Dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2a). – A) *Wittig-Olefinierung*: In einer ausgeheizten Apparatur, bestehend aus einem 1-l-Drehalskolben, 500-ml-Tropftrichter, Gasleitungsrohr und Gärröhrchen wurden unter Stickstoff 4.52 g (40.4 mmol, 1.2 Äquivalente) Kalium-*tert*-butylat in 100 ml wasserfreiem DMF vorgelegt. Unter Rühren wurden 17.7 g (33.4 mmol) Phosphoniumsalz **1c**, gelöst in 350 ml wasserfreiem DMF, bei 120°C Ölbadtemp. innerhalb von 4 h zugetropft. Es wurde noch 1 h bei dieser Temp. gerührt, dann gekühlt, Kaliumbromid abfiltriert und das Filtrat i. Ölpumpenvak. eingengt. Säulenfiltration über Kieselgel mit Dichlormethan als Elutionsmittel lieferte das von Triphenylphosphan und Triphenylphosphanoxid befreite Produkt **2a**. Es wurde aus Ethanol umkristallisiert; Ausb. 4.90 g (86%); DC (CH_2Cl_2): $R_F = 0.80$; Ehrlich-Reaktion: in der Hitze violett.

B) *Wittig-Horner-Olefinierung*: Unter Stickstoff wurden 400 mg Kalium-*tert*-butylat in 10 ml wasserfreiem Toluol vorgelegt und zum schwachen Sieden erhitzt. Innerhalb von 30 min wurden 975 mg (3 mmol) Phosphonat **1d** zugetropft. Nach weiterem 2.5stdg. Erhitzen wurde auf Eisbadtemp. gekühlt, mit 40 ml Essigester verdünnt und mit Wasser (3×15 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit 15 ml gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über CaCl_2 wurde i. Vak. eingengt und das Öl über Kieselgel (Benzin/Essigester, 1:2) gereinigt; Ausb. 173 mg (34%), Schmp. 156°C (aus Ethanol) (Lit.⁷⁾ 153–154°C); DC (Benzin/Essigester, 1:2): $R_F = 0.56$. – IR (KBr): 2940 (w, C–H aliph.), 1730 (s, CO), 1590 (m, C=C), 1455 cm^{-1} (m). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.05$ –3.12 (m; 2H, 1-H), 3.12–3.20 (m; 2H, 2-H), 6.28 (s; 9-H), 7.23–7.29 (m; 2H, 6,7-H), 7.46–7.53 (m; 1H, 8-H), 8.04–8.10 (m; 1H, 5-H). – MS (70 eV): $m/e = 172$ (13%, $\text{M}^+ + 1$), 171 (100%, M^+), 143 (71%, $\text{M} - \text{CO}$).

2,3-Dihydro-3-oxo-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-carbaldehyd (2b): Zu 100 ml wasserfreiem DMF wurden unter Eiskühlung und unter Stickstoff 10 ml POCl_3 (frisch dest.) getropft. Nach 20min. Rühren tropfte man 3.42 g (20 mmol) **2a**, gelöst in 125 ml wasserfreiem DMF, bei 0–5°C zu. Es wurde 15–25 h bei Raumtemp. gerührt, bis nach DC-Kontrolle vollständige Umsetzung erreicht war. Die dunkelgrüne Lösung wurde auf 1 l eisgekühlte 20proz. Natriumacetat-Lösung ($\text{NaOAc} \times 3 \text{H}_2\text{O}$) gegossen. Nach 2stdg. Rühren wurde der Aldehyd abgesaugt. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan (3×250 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit wenig Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Die gesammelten Rohprodukte wurden aus Essigester umkristallisiert; Ausb. 3.66 g (92%), Schmp. 203°C (aus Essigester); DC (Essigester): $R_F = 0.44$. – IR (KBr): 2810, 2720, 2710 (w, CHO), 1750 (s, CO, Lactam), 1670 (s, CO, CHO), 1580 (m), 1570 (m), 1335 cm^{-1} (s). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.05$ –3.22 (m; 2H, 2-H), 3.44–3.50 (m; 2H, 1-H), 7.34–7.44 (m; 2H, 6,7-H), 8.00–8.04 (m; 1H, 8-H), 8.01–8.14 (m; 1H, 5-H), 10.11 (s; 1H, CHO). – MS (70 eV): $m/e = 200$ (13%, $\text{M}^+ + 1$), 199 (100%, M^+), 171 (39%, $\text{M} - \text{CO}$), 170 (41%, $\text{M} - \text{CHO}$), 143 (56%).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2$ (199.2) Ber. C 72.35 H 4.55 N 7.03 Gef. C 72.12 H 4.55 N 6.99

4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd: 36.0 g (0.3 mol) *p*-Tolualdehyd wurden nach der Vorschrift²⁰⁾ mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure nitriert. Umkristallisation aus Ether lieferte hellgelbe Nadeln; Ausb. 45.0 g (91%), Schmp. 47°C (aus Ether) (Lit.²⁰⁾ 43–44°C aus Ether, 48–49°C aus Ligroin).

3-Hydroxy-4-methylbenzaldehyd (4a): 60.0 g (0.36 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzaldehyd wurden nach der Vorschrift¹³⁾ mit $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ reduziert, mit NaNO_2 in HCl diazotiert und zum Phenol verkocht. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde mit Aktivkohle

behandelt. Es wurde heiß abfiltriert, 16 h gekühlt und das ausgefallene Phenol abgesaugt. Aus dem Filtrat konnte durch Extraktion mit Dichlormethan weiteres Produkt isoliert werden. Das Rohprodukt wurde aus Benzol umkristallisiert; Ausb. 29.0 g (60%) (Lit.¹³ 60%), Schmp. 71–72°C (aus Benzol) (Lit.¹³ 73°C).

3-Methoxy-4-methylbenzaldehyd (4b): Zu 25.0 g (16.7 mmol) **4a** in 45 ml 33proz. KOH wurden unter heftigem Rühren 40 ml (30 g, 0.42 mol) Dimethylsulfat getropft, so daß die Temp. 45°C nicht überstieg; falls erforderlich, wurde gekühlt. Nach 20 min tropfte man gleichzeitig 15 ml 33proz. KOH und 10.5 g (14 ml, 0.15 mol) Dimethylsulfat zu, nach 10 min wurden die gleichen Mengen nochmals zugegeben, und es wurde weitere 30 min gerührt. Es wurde mit 60 ml 33proz. KOH versetzt, und die Mischung wurde nach 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. mit Chloroform (1 × 200 ml, 2 × 100 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde aus Ether/*n*-Hexan umkristallisiert; Ausb. 29.0 g (91%) (Lit.¹³ 87%), Schmp. 45–46°C (aus Ether/*n*-Hexan) (Lit.¹³ 42–43°C).

N-(2-Formyl-4-methoxy-5-methylphenyl)succinimid (7): 4.0 g (40.4 mmol) Succinimid, gelöst in 400 ml wasserfreiem Dimethylacetamid, wurden unter Argon bei 0°C mit 1.66 g (40.4 mmol) Natriumhydrid (60proz.) versetzt. Es wurde 2.5–3 h bei Raumtemp. gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Nach Zugabe von 22.8 g (120 mmol) Kupfer(I)-iodid (bei 120°C über P₂O₅ i. Vak. getrocknet) und 9.16 g (40 mmol) **6** wurde 6 h unter starkem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die zu Beginn ockerfarbene Lösung wurde zum Ende der Reaktion dunkelgrün. Nach dem Erkalten wurde das Kupferiodid abfiltriert, die Lösung i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Essigester aufgenommen und nochmals Kupferiodid abgetrennt. **7** wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester und Umkristallisation aus Essigester/Diisopropylether sauber erhalten. Edukt **5** und **4b** wurden durch erneute Säulentrennung (Benzin/Ether, 2:1) zurückgewonnen.

Fraktion 1: *2-Brom-5-methoxy-4-methylbenzaldehyd (5)*; Ausb. 300 mg (3%); DC (Benzin/Ether, 2:1): $R_F = 0.51$.

Fraktion 2: **4b**; Ausb. 470 mg (8%); DC (Benzin/Ether, 2:1): $R_F = 0.39$.

Fraktion 3: **7**; Ausb. 7.68 g (78%), Schmp. 162–165°C (aus Essigester/Diisopropylether); DC (Essigester): $R_F = 0.52$. — IR (KBr): 3090, 2980, 2950 (m, C–H), 1770 (w, CO, Imid), 1700 (s, CO), 1605 (m), 1500 (s), 1170 (s), 745 cm⁻¹ (s). — ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 2.28$ (s; 3H, PhCH₃), 2.90 (s; 4H, (CH₂)₂), 3.90 (s; 3H, CH₃O), 7.00 und 7.30 (2s; je 1H, Aromat), 9.77 (s; 1H, CHO). — MS (70 eV): $m/e = 248$ (10%, M⁺ + 1), 247 (73%, M⁺), 220 (12%), 219 (100%, M – CO), 204 (37%, M – CO – CH₃), 191 (20%), 176 (63%), 149 (19%), 148 (23%), 137 (61%).

C₁₃H₁₃NO₄ (247.3) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.66 Gef. C 63.17 H 5.47 N 5.45

Reduktion von 7 zu N-(2-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-methylphenyl)succinimid (8a). — A) *Katalytische Hydrierung mit Pd-C*: 1.58 g (6.4 mmol) **7** in 100 ml wasserfreiem Ethanol suspendiert, wurden 70 h über 160 mg Pd-C (5proz.) bei Raumtemp. und 1 atm Wasserstoff hydriert, bis eine klare Lösung entstanden war und fast kein Verbrauch mehr festgestellt wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingengt. Bei der Säulenchromatographie über Kieselgel (Essigester) wurden neben 20 mg Edukt 338 mg Zersetzungsprodukte ($R_F = 0.4$) abgetrennt; Ausb. 1.12 g (70%).

B) *Reduktion mit Natrium-cyanotrihydroborat*: 7.51 g (30 mmol) **7** wurden in 150 ml THF/Wasser (19:1) gelöst und mit 10 Tropfen 0.1proz. Methylorange-Lösung und 2.0 g (31.5 mmol) NaBH₃CN versetzt. Unter starkem Rühren wurde durch langsames Zutropfen von Pufferlösung (Eisessig/konz. HCl/THF = 10:1:8 v/v) der pH-Wert bei 3.3 gehalten. Nach

Farbumschlag (ca. 60 ml Verbrauch an Pufferlösung) wurde 1 h gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Die Lösung wurde mit 150 ml Wasser verätzt und mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde neutral gewaschen (1 × 50 ml H₂O, 2 × 50 ml 2 N NaHCO₃, 1 × 25 ml gesättigte NaCl-Lösung), mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde aus Dichlormethan/Diisopropylether umkristallisiert; Ausb. 7.13 g (95%), Schmp. 159–161 °C (aus Dichlormethan/Diisopropylether). – IR (KBr): 3410 (s, OH), 3010, 2920 (w, C–H), 1740 (w, CO, Imid), 1680 (s, CO, Imid), 1510 (m), 1420 (s), 1250 (m), 1200 (s), 1100 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 2.20 (s; 3H, PhCH₃), 2.83 [s; 4H, (CH₂)₂], 2.85 (s; 3H, CH₃O), 4.33 (s; 2H, CH₂OH), 6.87 und 6.97 (2s; je 1H, Aromat). – MS (70 eV): *m/e* = 249 (M⁺, 13%), 176 (3%), 175 (4%), 151 (11%), 150 (100%, M – Succinimid), 149 (25%).

C₁₃H₁₅NO₄ (249.3) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.60 H 6.20 N 5.56

N-(2-Brommethyl-4-methoxy-5-methylphenyl)succinimid (**8b**): 6.23 g (25 mmol) **8a** und 13.1 g (50 mmol) Triphenylphosphan wurden in 1 l wasserfreiem Dichlorethan gelöst. 16.28 g (50 mmol) Dibromhexachlorethan in 400 ml Dichlorethan wurden bei –20 bis –18 °C zugetropf. Nach beendeter Zugabe (ca. 2.5 h) wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, das Rohprodukt durch Säulenfiltration über Kieselgel mit Dichlorethan von der Hauptmenge Triphenylphosphanoxid befreit. Erneute Säulenchromatographie über Kieselgel mit Essigester ergab das Bromid **8b**; Ausb. 7.54 g (97%), Schmp. 176–177 °C (aus Essigester/Diisopropylether); DC (Essigester): *R_F* = 0.62. – IR (KBr): 2970, 2940, 2850 (w, C–H), 1775 (w, CO, Imid), 1700 (s, CO, Imid), 1515 (s), 1185 (s), 650 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 2.20 (s; 3H, PhCH₃), 2.88 [s; 4H, (CH₂)₂], 3.83 (s; 3H, CH₃O), 4.32 (s; 2H, CH₂Br), 6.90 (s; 2H, Aromat). – MS (70 eV): *m/e* = 314/312 (M⁺ + 1, 3/3%), 313/311 (M⁺, 13/13%), 233 (100%, M – Br), 176 (22%), 162 (29%).

C₁₃H₁₄BrNO₅ (312.2) Ber. C 50.50 H 4.63 N 4.31 Gef. C 50.50 H 4.62 N 4.31

[2-(2,5-Dioxo-1-pyrrolidinyl)-3-methoxy-4-methylbenzyl]triphenylphosphonium-bromid (**8c**): **8c** wurde analog **1c** aus **8b** hergestellt. 5 g (16 mmol) **8b** und 4.2 g (16 mmol) Triphenylphosphan wurden 20 h in 64 ml wasserfreiem Chloroform bei Raumtemp. gerührt. Mit 400 ml Ether wurde das Phosphoniumsalz **8c** vollständig ausgefällt. Absaugen, waschen mit Ether (3 × 50 ml) und Umkristallisation aus Ethanol ergab das Phosphoniumsalz spektroskopisch sauber; Ausb. 8.2 g (89%), Schmp. 281 °C (aus Ethanol). – IR (KBr): 3040 (w, C–H, aromat.), 1775 (w) und 1695 (s, CO, Imid), 1520 (m), 1435 (m, PPh), 1175 (s), 755 (s), 695 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 60 MHz): δ = 2.12 (br. s; 3H, PhCH₃), 3.72 [br. s; 4H, (CH₂)₂], 3.40 (s; 3H, CH₃O), 4.87 [d. ²*J*(P,H) = 16 Hz; 2H, CH₂P], 6.82 und 7.02 (2 br. s; je 1H, Aromat), 7.5–7.9 (m; 15H, PPh₃). – MS (FD, 11 mA): *m/e* = 495 (37%, M⁺ – 1 – Br), 494 (100%, M – Br), 215 (3%).

C₃₁H₂₉NO₃P (574.5) Ber. C 64.82 H 5.09 N 2.44 Gef. C 64.13 H 5.13 N 2.43

1,2-Dihydro-7-methoxy-6-methyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (**3a**): **3a** wurde analog **2a** aus dem Phosphoniumsalz **8c** durch intramolekulare Wittig-Reaktion hergestellt. Eine Lösung von 1.73 g (15.4 mmol, 1.1 Äquivalente) Kalium-*tert*-butylat in 75 ml wasserfreiem DMF wurde unter Stickstoff auf 120 °C erhitzt. Ab 80 °C Ölbadtemp. wurden langsam 8.04 g (14 mmol) **8c**, gelöst in 150 ml DMF, zugetropf. Nach beendeter Zugabe (ca. 5 h) wurde noch 30 min bei 120 °C gerührt und wie beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt der Säulenfiltration wurde aus Dichlormethan/*n*-Hexan umgefällt; Ausb. 1.93 g (64%), Schmp. 155–158 °C (Dichlormethan/*n*-Hexan); DC (CH₂Cl₂): *R_F* = 0.81; Ehrlich-Reaktion: in der Hitze violett. – IR (KBr): 3075, 2930, 2840 (w, C–H), 1720 (s, CO), 1590 (m, C=C), 1470 (s), 1430 (m), 1365 (m), 1280 (m), 1200 (m), 1168 (m), 1100 (m), 1055 cm⁻¹ (m). – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.31 (s; 3H, 6-CH₃), 3.00–3.06 (m; 2H, 2-H), 3.06–3.14 (m; 2H,

1-H), 3.86 (s; 3H, CH₃O), 6.19 (s; 1H, 9-H), 6.89 (s; 1H, 8-H), 7.86 (s; 1H, 5-H). — MS (70 eV): *m/e* = 216 (15%, M⁺ + 1), 215 (100%, M⁺), 200 (98%, M - CH₃), 184 (6%, M - CH₃O), 173 (11%), 172 (26%), 144 (14%), 143 (11%), 130 (21%).

C₁₃H₁₃NO₂ (215.2) Ber. C 72.45 H 6.09 N 6.51 Gef. C 72.23 H 6.03 N 6.46

2,3-Dihydro-7-methoxy-6-methyl-3-oxo-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-carbaldehyd (3b): Das Formylierungsreagenz wurde analog der Darstellung von **2b** aus 60 ml wasserfreiem DMF und 6 ml POCl₃ (frisch dest.) hergestellt. 2.58 g (12 mmol) **3a** in 150 ml wasserfreiem DMF wurden unter Stickstoff innerhalb von 2 h zugetropft. Dann wurde bei Raumtemp. gerührt, bis nach DC-Kontrolle vollständige Umsetzung erreicht war (8–16 h). Die rotbraune Lösung wurde auf 750 ml eisgekühlte 20proz. Natriumacetat-Lösung (NaOAc × 3 H₂O) gegossen. Nach 1 h wurde der pulverige Aldehyd abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Aceton umkristallisiert; Ausb. 2.81 g (96%), Schmp. 224°C (aus Aceton); DC (Essigester): R_F = 0.48. — IR (KBr): 3020, 2980, 2960 (w, C-H), 2810, 2790, 2730 (w, CHO), 1750 (s, CO, Lactam), 1665 (s, CO, CHO), 1575 (m), 1475 (s), 1260 (s), 1080 cm⁻¹ (s). — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.32 (s; 3H, 6-CH₃), 3.14–3.18 (m; 2H, 2-H), 3.42–3.46 (m; 2H, 1-H), 3.93 (s; 3H, CH₃O), 7.55 (s; 1H, 8-H), 7.78 (s; 1H, 5-H), 10.11 (s; 1H, CHO). — MS (70 eV): *m/e* = 244 (17%, M⁺ + 1), 243 (100%, M⁺), 228 (8%, M - CH₃), 216 (7%), 215 (53%, M - CO), 200 (30%, M - CH₃ - CO), 187 (13%), 172 (30%).

C₁₄H₁₃NO₃ (243.3) Ber. C 69.12 H 5.39 N 5.76 Gef. C 69.15 H 5.31 N 5.66

6-Brom-3-methoxy-4-methyl-2-nitrobenzaldehyd (9b): In 2.5 g rauchende Salpetersäure wurden bei -10 bis -15°C 0.458 g (2 mmol) **5** auf einmal gegeben. Nachdem sich alles gelöst hatte, wurde auf Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus CHCl₃/*n*-Pentan umkristallisiert; Ausb. 0.39 g (70%), Schmp. 106–107°C (aus CHCl₃/*n*-Pentan); DC (Diisopropylether): R_F = 0.56 (hellgelbe Eigenfarbe, mit Molybdänreagenz Braunfärbung). — IR (KBr): 2960 (C-H, arom.), 2900 (C-H, aliph.), 1710 (C=O), 1600 (C=C, arom.), 1550 (NO₂), 1370 cm⁻¹ (NO₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.42 (s; 3H, CH₃), 3.84 (s; 3H, OCH₃), 7.64 (s; 1H, ArH), 10.18 (s; 1H, CHO). — MS (70 eV): *m/e* = 273/275 (11%, M⁺), 256/258 (4%, M - OH), 243/245 (6%, M - NO), 228/230 (60%, M - CO - OH), 227/229 (15%, M - NO₂), 213 (50%, M - NO - CH₂O), 215 (26%, M - NO - CH₂O), 197 (100%, M - NO₂ - CH₂O), 199 (75%, M - NO₂ - CH₂O).

C₉H₈BrNO₄ (274.0) Ber. C 39.44 H 2.94 N 5.11 Gef. C 39.18 H 2.94 N 5.07

N-(2-Formyl-4-methoxy-5-methyl-3-nitrophenyl)succinimid (10): 0.453 g (6 mmol) Succinimid wurden unter Stickstoff in 50 ml wasserfreiem *N,N*-Dimethylacetamid gelöst. Es wurde im Eisbad gekühlt, 0.2 g (5 mmol) Natriumhydrid (60proz. in Mineralöl) zugefügt und anschließend innerhalb von 3 h auf 40°C erwärmt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Dann gab man 2.85 g (15 mmol) trockenes CuI und 1.375 g (5 mmol) **9b** zu und erhitzte 4 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten der Reaktionsmischung wurden 8 g Ammoniumchlorid zugesetzt. Dann wurde 20 min gerührt, abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer i. Ölpumpenvak. entfernt. Der Rückstand wurde in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt.

Fraktion 1: **4-Methoxy-5-methyl-3-nitrobenzaldehyd (9a)** und **6-Brom-3-methoxy-4-methyl-2-nitrobenzaldehyd (9b)**. Erneute Säulenchromatographie mit Toluol/Essigsäure-ethylester (3:1) ergab die getrennten Substanzen.

9b, Ausb. 0.06 g (5%) (Identifizierung durch DC-Vergleich); R_F = 0.56 (Diisopropylether). **9a**, Ausb. 0.14 g (10%), rotbraunes Öl, das nicht kristallin erhalten werden konnte. — IR (Film): 2950 (C-H, arom.), 2850 (C-H, aliph.), 1700 (CHO), 1605 (C=C, arom.), 1550

(NO₂), 1370 cm⁻¹ (NO₂). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 2.47 (d, *J* = 0.7 Hz; 3 H, ArCH₃), 3.88 (s; 3 H, OCH₃), 7.60 (dd, ³*J* = 8 Hz, ⁴*J* = 0.7 Hz; 1 H, 5-H), 7.68 (d, *J* = 8 Hz; 1 H, 6-H), 9.93 (s, CHO). — MS (70 eV): *m/e* = 195 (1.25%, M⁺), 150 (12%, M - NO₂), 135 (24%, M - NO - CH₂O), 120 (26%, M - NO₂ - CH₃), 119 (84%, C₈H₇O⁺), 105 (64%, C₆H₅CO), 91 (88%, C₇H₇⁺), 77 (100%, C₆H₅⁺); Hochauflösung für M⁺: ber. 195.0532, gef. 195.0527.

C₉H₉NO₄ (195.1) Ber. C 55.36 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.15 H 4.62 N 7.25

Fraktion 2: *N*-(2-Formyl-4-methoxy-5-methyl-3-nitrophenyl)succinimid (**10**); Ausb. 0.13 g (10%), Schmp. 190–196°C (aus CHCl₃/*n*-Pentan). — IR (KBr): 2940 (C–H, arom.), 2840 (C–H, aliph.), 1750 (C=O, Imid), 1710 (C=O, Imid), 1690 (CHO), 1600 (C=C, arom.), 1550 (NO₂), 1380 cm⁻¹ (NO₂). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 2.5 (d, *J* = 0.7 Hz; 3 H, ArH), 3.0 (s; 4 H, CH₂CH₂), 3.92 (s; 3 H, OCH₃), 7.5 (d, *J* = 0.7 Hz; 1 H, ArH), 9.82 (s; 1 H, CHO). — MS (70 eV): *m/e* = 292 (1.5%, M⁺), 275 (0.5%, M - OH), 216 (18%, M - NO₂ - CH₂O), 188 (8%, M - NO₂ - CH₂O - CO), 91 (8%, C₇H₇⁺), 77 (14%, C₆H₅⁺), 56 (100%, C₃H₄O).

C₁₃H₁₂N₂O₆ (292.1) Ber. C 53.42 H 4.11 N 9.59 Gef. C 52.91 H 4.07 N 9.40

- ¹⁾ 1. Mitteilung: *W. Flitsch* und *P. Rußkamp*, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1398, voranstehend.
²⁾ Kurzmittlung: *W. Flitsch* und *P. Rußkamp*, Heterocycles **22**, 541 (1984). — Teilweise vorgetragen auf dem Sixth Lakeland Heterocycles Symposium in Grasmere am 6. Mai 1983.
³⁾ Aus der Dissertation *P. Rußkamp*, Univ. Münster 1984.
⁴⁾ ^{4a)} *W. Flitsch* und *S. R. Schindler*, Synthesis **1975**, 685. — ^{4b)} *P. Wernsmann*, Diplomarbeit, Univ. Münster 1980; *W. Flitsch* und *P. Rußkamp*, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 521. — ^{4c)} *M. Le Corre*, *A. Hercoult* und *H. Le Baron*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1981**, 14.
⁵⁾ *E. Spätz*, *F. Kuffner* und *J. Lintner*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 2052 (1936).
⁶⁾ *A. Arcoria*, *H. Lumbroso* und *R. Passerini*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1959**, 757.
⁷⁾ ^{7a)} *R. W. Franck* und *J. Auerbach*, J. Org. Chem. **36**, 31 (1971). — ^{7b)} *G. Jones*, *G. R. Cliff* und *J. McWoollard*, Tetrahedron Lett. **1973**, 2401.
⁸⁾ *C. Gardeau* und *A. Foucaud*, C. R. Acad. Sci., Ser. C **1970**, 1431.
⁹⁾ ^{9a)} *V. Batroff*, Diplomarbeit, Univ. Münster 1982. — ^{9b)} *D. A. Arbuzov*, Pure Appl. Chem. **9**, 307 (1964).
¹⁰⁾ ^{10a)} *S. Kinoshita*, *K. Uzo*, *K. Nakano*, *M. Shimizu*, *T. Takahashi* und *M. Matsui*, J. Med. Chem. **14**, 102 (1971). — ^{10b)} *G. R. Allen, jr.*, *J. F. Poletto* und *M. J. Weiss*, J. Org. Chem. **30**, 2897 (1965).
¹¹⁾ *T. Kametani*, *T. Ohsawa* und *M. Ihara*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1981**, 290.
¹²⁾ *T. Kametani*, *K. Takahashi*, *M. Ihara* und *K. Fukumoto*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1976**, 389.
¹³⁾ *H. Fukumi*, *H. Kurihara* und *H. Mishima*, Chem. Pharm. Bull. **26**, 2175 (1978).
¹⁴⁾ *T. Kametani*, Heterocycles **13**, 443 (1979); Zitat 82.
¹⁵⁾ *T. Kametani*, *Y. Kigawa*, *H. Nemoto*, *M. Ihara* und *K. Fukumoto*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1980**, 1607.
¹⁶⁾ *G. M. Gray*, Synthesis **1983**, 488.
¹⁷⁾ *F.-L. Tietze* und *Th. Eicher*, Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum, S. 447, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1981.
¹⁸⁾ ^{18a)} *St. Schneider*, Diplomarbeit, Univ. Münster 1982. — ^{18b)} *G. Bringmann* und *St. Schneider*, Synthesis **1983**, 139.
¹⁹⁾ Siehe nachfolgende Mitteilung: *W. Flitsch* und *P. Rußkamp*, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1422.
²⁰⁾ *L. Gattermann*, Liebigs Ann. Chem. **347**, 354 (1906).

[217/84]