Synthese von Carbazolderivaten, 2. Mitt.:

2-Substituierte Indole als Zwischenprodukte von Pyrrolino[3,4-*c*]carbazolen

Siavosh Mahboobi* und Sabine Kuhr

Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie I der Universität Regensburg, Postfach 10 10 41, D-93040 Regensburg

Eingegangen am 3. Mai 1994

Aus den leicht zugänglichen Indolderivaten **4**, **7** und **15** lassen sich durch *Grignard*-Reaktionen, nukleophile Substitutionen an den entspr. Dithianen und *Wittig*-Reaktionen variable Seitenketten an C-2 des Indols einführen. Durch intramolekulare *Michael*-Addition entstehen die Pyrrolidino- bzw. Pyrrolino[3,4-*c*]carbazole **32** und **33**.

Synthesis of Carbazole Derivatives, II:
C-2-substituted Indoles as Intermediates of Pyrrolino[3,4-*c*]carbazoles
Starting from the indole derivatives **4**, **7** and **15** *Grignard* reaction, nucleophilic substitution at the pertinent dithian, and *Wittig* reaction afford preparatively useful side chains. By intramolecular *Michael* reaction the pertinent compounds lead to the pyrrolidino- and pyrrolino[3,4-*c*]carbazoles **32** and **33**, respectively.

Es sind nur wenige präparativ interessante Methoden zur Darstellung von 2-substituierten Indolderivaten beschrieben[1]. - Wir haben über die Synthese von Carbazolderivaten durch inter- und intramolekulare *Michael*-Additionen berichtet (Schema 1)[2].

Nach *Büchi*[3] führten wir den 2-Nitroethenylrest an C-3 von Indol-2-malsäureestern ein. Die Umsetzung der 3-(2-Nitroethenyl)-indol-2-yl-malonsäureester **1** mit Methylvinylketon bzw. Acrolein führte zu den α-Hydroxyaminen **2**, aus denen unter Rückfluß in THF mit Triton B durch Ringöffnung und intramolekulare *Michael*-Addition die Tetrahydrocarbazole **3** entstanden.

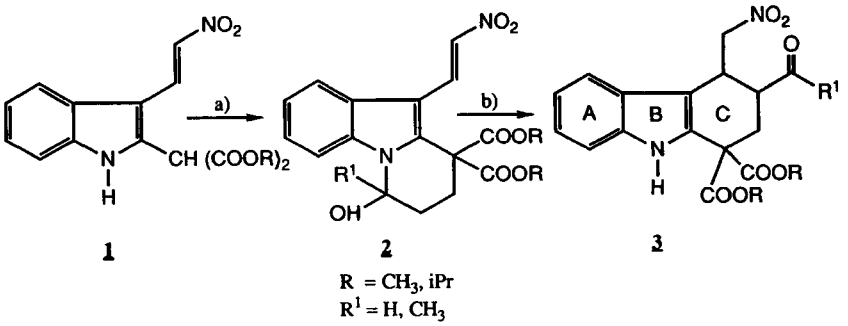
Um im Hinblick auf spätere Arbeiten zur Synthese von Carbazolen, Ellipticinderivaten und Pyrrolidinocarbazolen die Substituenten an den Ringen A, B, C und D möglichst vielfältig variieren zu können, müssen zuerst Indolderivate mit substituierter Seitenkette in 2-Position synthetisiert werden. Bei Indolderivaten mit *Michael*-Donor-Charakter in der Seitenkette kann danach ebenfalls nach *Büchi*[3] an C-3 der 2-Nitroethenylrest eingeführt werden, so daß dann *Michael*-Systeme vorliegen, die mit Triton B unter Ringschluß reagieren. In den von uns angestrebten Synthesen können später auch käufliche Indolderivate mit verschiedenen Substituenten an C-4, C-5, C-6 und C-7 eingesetzt werden.

Synthesen von 2-substituierten Indolderivaten

Als Ausgangssubstanzen zur Einführung der Seitenkette an C-2 des Indols dienen 2-Acetyl-*N*-phenylsulfonylindol (**4**)[4] und *N*-Benzyl-2-formylindol (**7**)[5].

4 wird mit 4-Brom-1-buten nach *Grignard* zum tert. Carbinol **5** umgesetzt, denn eine an der Seitenkette endständige Doppelbindung ermöglicht dort die Einführung vieler funktioneller Gruppen. Durch CF_3-COOH kann die Hydroxylgruppe leicht als Wasser eliminiert werden (Schema 2).

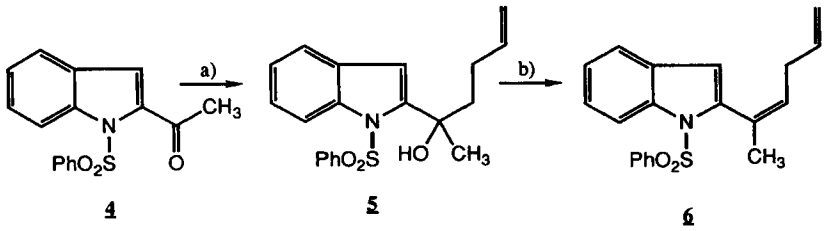
Auch **7** reagiert mit 4-Brom-1-buten nach *Grignard* mit guten Ausb. (89%). Der sek. Alkohol **8** kann mit CrO_3 in Pyridin zum Keton **9** oxidiert werden. Als weitere Variation der C-1-Position der Seitenkette wurde die Hydroxylgruppe durch Benzylieren geschützt[6] (Schema 3).



a) CH_2=CH-COR^1 / [Triton B] / THF / 0°C, b) [Triton B] / THF / Δ

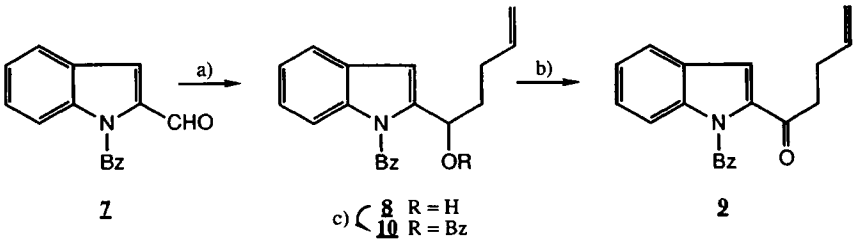
Schema 1

 © VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, 1995 0365-6233/95/0101-0045 $ 5.00 + .25/0



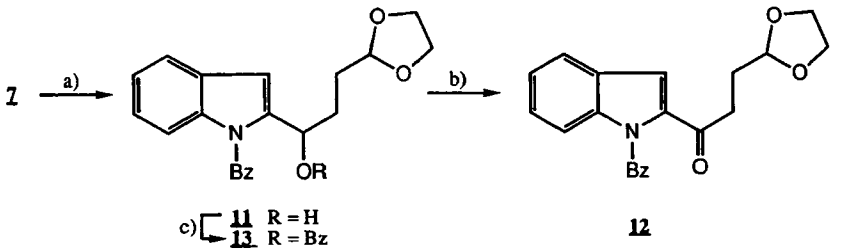
a) Mg / Ether / THF / CH_2=CH-$(CH_2)_2$-Br, b) TFA

Schema 2



a) Mg / Ether / THF / CH_2=CH-$(CH_2)_2$-Br,
b) CrO_3 / Pyridin , c) BzBr / NaH / THF / $Bu_4N^+I^-$

Schema 3

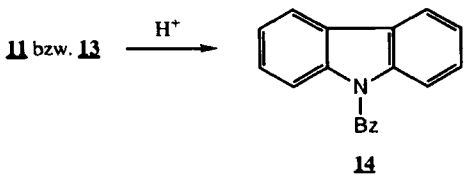


a) Mg / Ether / THF / Br-CH_2-CH_2-[dioxolan], b) CrO_3 / Pyridin,
c) BzBr / NaH / THF / $Bu_4N^+I^-$

Schema 4

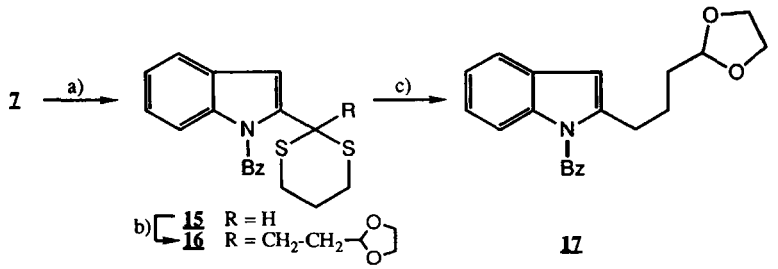
Die Benzylgruppe kann durch verschiedene Methoden wieder abgespalten werden[7]. Um eine endständige funktionelle Gruppe in der Seitenkette zu haben, wird 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan als *Grignard*-Reagenz eingesetzt. **7** reagiert zu 1-(*N*-Benzylindol-2-yl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-propan-1-ol (**11**). Bei dieser Reaktion des *Grignard*-Reagenzes darf die Reaktionstemp. 35°C nicht übersteigen, da sonst das Alkan nach *Wurtz* entsteht[8]. Deshalb muß die Reaktion durch "aktivierte" Mg-Späne statt durch ein warmes Wasserbad eingeleitet und die Innentemp. während der Reaktion bei 0°C gehalten werden. Die Hydroxylgruppe in **11** wird wie beim Alkohol **8** zum Keton oxidiert, zum anderen benzyliert (Schema 4).

Bei Behandlung der Dioxolanderivate **11** und **13** mit 2N HCl entstehen die Aldehyde, die jedoch sofort unter Ringschluß und Wasser- bzw. Benzylalkoholverlust zum Carbazol **14** reagieren (Schema 5).



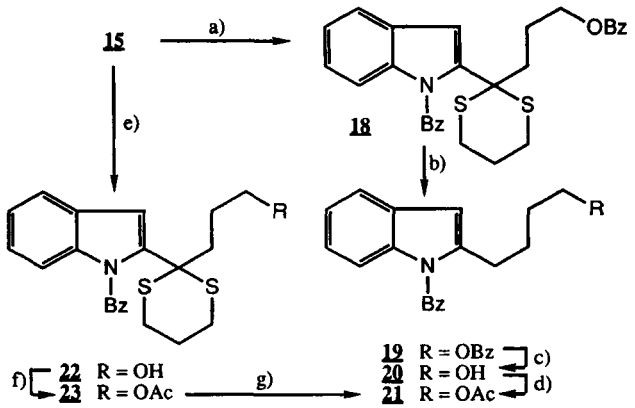
Schema 5

Weiter wurde an **7** eine Seitenkette durch nukleophile Reaktion an der Aldehydgruppe eingeführt. Dazu wird aus **7** mit 1,3-Dimercaptopropan/BF_3-etherat bei -50°C mit 95proz. Ausb. das Dithian **15** gebildet. Die Reaktion kann nicht bei höherer Temp. durchgeführt werden, da **15** unter diesen Bedingungen polymerisiert. Nach dem Isolieren ist **15** eine stabile Verbindung, die sich auch bei ca. 25°C, im Gegensatz zu Aldehyd-Vorstufen von *Rubiralta*,[9] innerhalb eines Monats nicht zersetzt. **15** kann nach *Stürz*[10] und *See-*



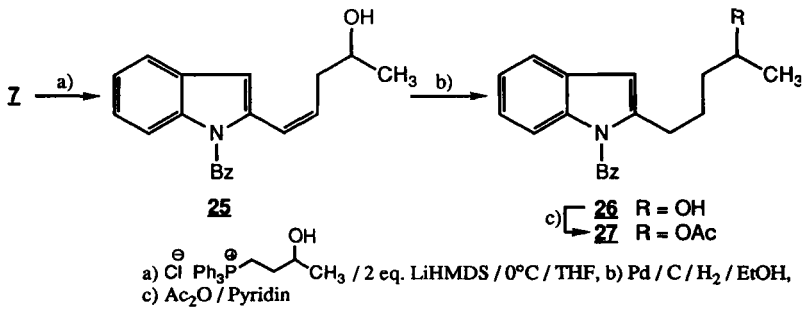
a) $HS-(CH_2)_3-SH$ / BF_3-Etherat / -50°C, b) 1. n-BuLi / -78°C / 5h, 2. Br-CH_2-CH_2-(dioxolan-2-yl), c) Raney-Ni / Benzol / EtOH / 40°C / 4h

Schema 6



a) 1. n-BuLi / -70°C / 5h, 2. Br-$(CH_2)_3$-O-CH_2-Ph (**24**), b) Raney-Ni / Benzol / EtOH / 40°C / 5h, c) Pd / C / H_2 / MeOH, d) Ac_2O / Pyridin, e) 1. n-BuLi / -70°C / 5h, 2. Oxetan, f) Ac_2O, Pyridin, g) Raney-Ni / Benzol / EtOH / 40°C, 5h

Schema 7



a) $Cl^{\ominus}\ Ph_3P^{\oplus}$-(OH, CH_3) / 2 eq. LiHMDS / 0°C / THF, b) Pd / C / H_2 / EtOH, c) Ac_2O / Pyridin

26 wird wie **20** und **22** zu **27** acetyliert

Schema 8

bach[11] mit Halogenalkanen umgesetzt werden, indem man erst mit *n*-Butyllithium bei -20°C zum *N*-Benzyl-2-(1,3-dithian-2-lithio-2-yl)-indol umsetzt und dann bei -78°C das Halogenalkan zugibt. Die Dithiangruppe in 2-(*N*-Benzylindol-2-yl)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-ethyl]-1,3-dithian (**16**) (Ausb. 83%) kann durch *Raney*-Nickel in Benzol/Ethanol mit 68proz. Ausb. abgespalten werden[12] (Schema 6).

Die Reaktion von **15** mit *n*-Butyllithium und 1-Benzyloxy-3-brompropan (**24**), das aus 1,3-Propandiol durch Zweistufenreaktion mit Benzylbromid und PBr_3 dargestellt wurde[13], liefert die zu **16** analoge Verbindung **18** nur mit 39% Ausb. Die Dithiangruppe kann durch *Raney*-Nickel abgespalten werden. Die Benzylschutzgruppe läßt sich leicht durch die Acetylgruppe ersetzen, indem man die

O-Benzylgruppe mit Pd(C)/H_2 abspaltet, wobei die Benzylgruppe am Indol-N erhalten bleibt, und die Hydroxylgruppe von **20** als Acetat **21** schützt (Schema 7).

Auch für die 2. Synthese von **21** dient **15** als Ausgangsmolekül (Schema 7): **15** wird mit n-Butyllithium, dann mit Oxetan umgesetzt. Bei dem in 42% Ausb. entstandenen Alkohol **22** wird die Dithiangruppe mit *Raney*-Nickel abgespalten, dann die Hydroxylgruppe acetyliert.

Eine weitere Variante zur Einführung einer Seitenkette an C-2 des Indols ist die *Wittig*-Reaktion. **7** wird mit 3-Hydroxybutyltriphenylphosphoniumchlorid und Lithiumhexamethyl-disilylamid als Base umgesetzt[14]. Die Doppelbindung des sek. Alkohols **25** läßt sich durch Pd(C)/H_2 leicht zu **26** hydrieren (Schema 8).

26 wird wie **20** und **22** zu **27** acetyliert.

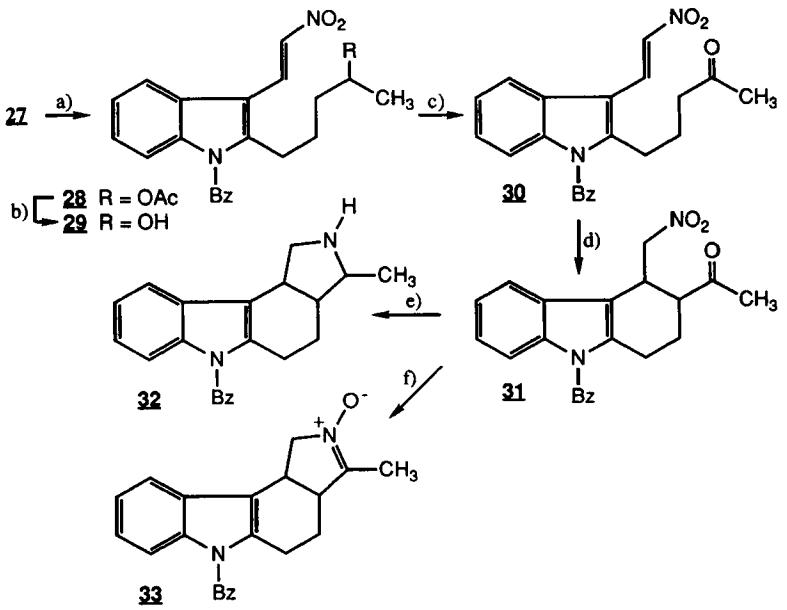
Synthese von Carbazolderivaten durch intramolekulare Michael-Addition

Ausgehend von **27** wird das Carbazol **31** durch intramolekulare *Michael*-Addition dargestellt (Schema 9). Nach *Büchi* kann der 2-Nitroethenylrest mit 94% Ausb. eingefügt werden. In (*E*)-2-(4-Acetoxypentyl)-*N*-benzyl-3-(2-nitroethenyl)-indol (**28**) kann die Hydroxylgruppe durch K_2CO_3 in Methanol zu **29** freigesetzt werden. Zur Darstellung des *Michael*-Donators wird die Hydroxylgruppe in **29** durch *Swern*-Oxidation in das Keton **30** überführt. Schon katalytische Mengen Triton B reichen aus, um in THF unter Rückfluß **31** als Diastereomerengemisch zu bilden. Im ^{1}H-NMR-Spektrum ergibt sich aus der Integration für die Methylgruppe das Diastereomerenverhältnis 7:1. Durch mehrmalige flash-SC kann eine geringe Menge des Hauptdiastereomers **31** rein erhalten werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Stereochemie der Tetrahydrocarbazole **3** auf der Stufe des zu **33** analogen Nitrons[2a] (Schema 1) zeigen, daß es sich bei dem Hauptdiastereomers **3** um das *cis*-verknüpfte handelt. Zur Prüfung, ob das Ergebnis von **3** auf **31** übertragen werden kann, wurden die 400 MHz-Spektren der Hauptdiastereomeren von **3** und **31** verglichen: Der Vergleich brachte keine Hinweise auf die Stereochemie von **31**. - Durch katalytische Hydrierung bilden sich in Abhängigkeit von Katalysatormenge und H_2-Druck aus **31**, das als Diastereomerengemisch eingesetzt wird, das Pyrrolidinocarbazolderivat **32** oder das Nitron **33**. Wir erwarteten ein Diastereomerengemisch, fanden jedoch in DC's und in ^{1}H-NMR-Spektren keine Hinweise. Die Stereochemie von **32** ist nicht geklärt; zur Komplexizität der dabei auftretenden spin-Systeme vergl.[2a].

Diese Darstellungsmethode des Carbazolgrundgerüstes erleichtert den Zugang zu neuen Carbazol-, Pyrrolidino- und Pyridocarbazolen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Elementaranalysen: Analytisches Lab. Univ. Regensburg.- Schmp. Büchi 512.- IR: FT, Nicolet 510.- ^{1}H-NMR: Bruker ARX 400 (400 MHz), Bruker 250 (250 MHz), Varian EM 390 (90 MHz). Falls nicht anders angegeben, 90 MHz-Spektren.- MS: Varian MAT 112 S/SS, 70 eV.- Alle Arbeiten wurden unter über Blaugel, konz. H_2SO_4 und KOH getrocknetem N_2 durchgeführt.- Lsg.: Lösung.



a) $(CH_3)_2N$-CH=CH-NO_2 / TFA / 0°C, b) K_2CO_3 / MeOH,
c) $(COCl)_2$ / DMSO / NEt_3 / -63°C d) [Triton B] / THF,
e) Pd / C 5% / H_2 (30 bar), f) Pd / C 5% / H_2 (10 bar)

Schema 9

2-(1-Hydroxy-1-methyl-pent-4-enyl)-N-phenylsulfonylindol (**5**)

In einer abgeflammten Apparatur überschichtet man 0.82 g (35.40 mmol) Mg-Späne mit 25 ml absol. Ether und tropft 10% von 4.78 g (35.40 mmol) 4-Brom-1-buten in 50 ml absol. Ether zu dem Magnesium. Nach leichter Erwärmung durch ein Wasserbad setzt die Reaktion ein, und die restliche Halogenidlsg. wird so zugetropft, daß die Lsg. nur sehr schwach siedet. Nach Zugabe der Halogenidlsg. rührt man 15 min bei Raumtemp. und vervollständigt die Reaktion durch 30 min. Rückflußkochen. Zu dem *Grignard*-Reagenz tropft man bei 0°C 8.83 g (29.50 mmol) **4** in 20 ml absol. THF. Schon nach 15 min hydrolysiert man mit 40 ml ges. Ammoniumchlorid-Lsg. bei 0°C. Nach dem Abtrennen der org. Phase wird die wäßrige Phase noch 2 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit je 40 ml ges. $NaHSO_3$-Lsg., ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 2 mal mit je 40 ml H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt, das sc (Säule 40 x 3 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid) gereinigt wird: Gelbes Öl, Ausb. 9.0 g (86%).- IR (NaCL): $\tilde{\nu}$ = 3535 (OH); 3150-2800 (CH); 1630, 1450 (C=C); 1360, 1175 cm^{-1} (Ph-SO_2-N).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.79 (s; 3H, CH_3), 1.85-2.45 (m; 4H, CH_2-CH_2), 4.82-5.26 (m; 3H, CH=C$\underline{H}_2$, OH (austauschbar)), 5.57-6.11 (m; 1H, C$\underline{H}$=CH_2), 6.85 (s; 1H, 3-H), 7.09-8.17 (m; 9H aromat.).

2-(1-Methyl-penta-1,4-dienyl)-N-phenylsulfonylindol (**6**)

Man löst 1.49 g (4.20 mmol) **5** bei Raumtemp. in 25 ml absol. Methylenchlorid, kühlt auf 0°C und tropft 1.93 ml Trifluoressigsäure zu. Nach 1 h gibt man vorsichtig festes Na_2CO_3, bis der pH-Wert im schwach Alkalischen liegt, und 15 ml H_2O zu, trennt die org. Phase ab und extrahiert die wäßr. Phase noch 2 mal mit je 20 ml Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird sc (Säule 30 x 2 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt. Zur weiteren Reinigung kann das Produkt bei 180-200°C und 0.5 mbar destilliert werden: Gelbes Öl, Ausb. 1.2 g (82%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3150-2800 (CH); 1630, 1450 (C=C); 1370, 1180 cm^{-1} (Ph-SO_2-N).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.09 (s; 3H, -CH_3), 2.85-3.14 (m; 2H, CH-C$\underline{H}_2$-CH), 4.82-6.28 (m; 4H, C$\underline{H}$-CH_2-C$\underline{H}$=C$\underline{H}_2$), 6.33 (s; 1H, 3-H), 7.00-8.36 (m; 9H aromat.).- MS: m/z (%) = 337 (14%) [$M^{+\cdot}$], 196 (100) [M - $PhSO_2$]$^+$.

N-Benzyl-2-(1-hydroxypent-4-enyl)-indol (**8**)

Aus 2.30 g (17.04 mmol) 4-Brom-1-buten und 390.0 mg (17.00 mmol) Mg-Spänen bereitet man 1-Butenmagnesiumbromid. Dazu überschichtet man das Magnesium mit 10 ml absol. Ether und tropft 4-Brom-1-buten in 20 ml absol. Ether so zu, daß die Lsg. schwach siedet. Falls die Reaktion nach Zugabe von 1/3 der Halogenidlsg. noch nicht eingesetzt hat, wird mit einem Wasserbad vorsichtig erwärmt. Nach der Zugabe wird noch 15 min bei Raumtemp. und 30 min unter Rückfluß gerührt, um die Reaktion zu vervollständigen. Zu dieser *Grignard*-Lsg. tropft man 2.00 g (8.50 mmol) **7** in 20 ml absol. THF bei 0°C. Nach 15 min wird mit 12 ml ges. Ammoniumchlorid-Lsg. hydrolysiert, die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase 2 mal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden mit je 10 ml ges. $NaHSO_3$-Lsg., 10 ml ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 2 mal mit je 10 ml H_2O gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen i.Vak. liefern das Rohprodukt, das sc (Säule 20 x 3 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt wird: Gelbes Öl, Ausb. 2.2 g (89%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3380 (OH); 3100-2800 (CH); 1605, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.66-2.37 (m; 5H, OH (austauschbar), CH_2-CH_2), 4.47-5.20 (m; 3H, CH=CH_2), 5.31 (s; 2H, N-CH_2-Ph); 5.45-5.97 (m; 1H, C$\underline{H}$-OH), 6.46 (s; 1H, 3-H), 6.81-7.38 (m; 9H aromat.).

N-Benzyl-2-(1-oxo-pent-4-enyl)-indol (**9**)

Zur Lsg. von 290.0 mg (1.00 mmol) **8** in 2 ml Methylenchlorid und 0.37 ml (8.00 mmol) Pyridin gibt man bei 0°C 400.0 mg (4.00 mmol) CrO_3, rührt bei 0°C über Nacht und filtriert den Feststoff ab. Das Filtrat wird i.Vak. eingeengt und sc (Säule 15 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt: Orange Kristalle, Ausb. 250 mg (86%).- Schmp. 53-55°C.- $C_{20}H_{19}NO$ (289.38) Ber. C 83.0 H 6.57 N 4.8 Gef. C 82.6 H 6.62 N 4.8. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100 (CH); 1670 (C=O); 1615, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.28-3.09 (m; 4H, CH_2-CH_2), 4.81-5.18 (m; 3H, CH_2=CH), 5.82 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.67-7.78 (m; 10 H aromat.).

N-Benzyl-2-(1-benzyloxy-pent-4-enyl)-indol (**10**)

Zu 1.25 g (4.30 mmol) **8** in 20 ml absol. THF gibt man bei 0°C 130.6 mg (5.44 mmol) NaH (80proz. in Paraffinöl), fügt 15.5 mg Tetrabutylammoniumbromid und 0.52 ml (0.75 g, 4.37 mmol) Benzylbromid zu und rührt 3 h bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung gibt man Ether zu, wäscht die org. Phase mit H_2O, trocknet sie über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab. Das Rohprodukt wird sc (Säule 20 x 3 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt: Gelbes Öl, Ausb. 1.5 g (91%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3130-2800 (CH, ROR); 1605, 1450 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.42-2.13 (m; 4H, CH_2-CH_2), 3.94-4.90 (m; 5H, O-CH_2-Ph, CH=CH_2), 5.16-5.75 (m; 3H, N-CH_2-Ph, CH-OBz), 6.44 (s; 1H, 3-H), 6.61-7.66 (m; 15 H aromat.).

1-(N-Benzylindol-2-yl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-propan-1-ol (**11**)

In einer trockenen Apparatur überschichtet man 410.0 mg (17.00 mmol) Mg-Späne mit 15 ml absol. Ether. 3.08 g (17.00 mmol) 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan löst man in 100 ml absol. Ether und tropft 1/10 der Lsg. zu den Mg-Spänen. Die Reaktion wird durch I_2-"aktivierte" Mg-Späne in Gang gesetzt. Nach Einsetzen der Reaktion tropft man die restliche Halogenidlsg. so zu, daß die Reaktionslsg. nur schwach siedet und die Innentemp. 35°C nicht überschreitet. Eventuell wird bei zu heftiger Reaktion mit einem Eisbad gekühlt. Die Reaktion wird nach der Zugabe der Halogenidlsg. durch 1stdg. Rühren bei Raumtemp. vervollständigt. Zu dem *Grignard*-Reagenz tropft man bei 0°C 1.00 g (4.25 mmol) **7** in 20 ml absol. THF. Nach 30 min bei 0°C hydrolysiert man mit 15 ml ges. Ammoniumchlorid-Lsg. bei 0°C. Nach dem Abtrennen der org. Phase wird die wäßr. Phase noch 2 mal mit 30 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit je 20 ml ges. $NaHSO_3$-Lsg., ges. $NaHCO_3$-Lsg. und 2 mal mit je 10 ml H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet: Hellgelbes Wachs, Ausb. 1.3 g (90%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH); 3100-2850 (CH); 1460 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.10-2.44 (m; 5H, CH_2-CH_2, OH (austauschbar)), 3.74-4.05 (m; 4H, O-CH_2-CH_2-O), 4.70-5.01 (m; 2H, O-C$\underline{H}$-O, C$\underline{H}$-OH); 5.04 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.62 (s; 1H, 3-H), 6.81-7.79 (m; 9H aromat.).- **11** wird als Rohprodukt weiter umgesetzt.

1-(N-Benzylindol-2-yl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-propan-1-on (**12**)

Zu 337.0 mg (1.00 mmol) **11** in 3 ml Methylenchlorid und 0.37 ml (8.00 mmol) Pyridin gibt man bei 0°C 400.0 mg (4.00 mmol) CrO_3 und rührt über Nacht bei Raumtemp. Der feste Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wird sc (Säule 20 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt und aus Petroläther umkristallisiert: Farblose Kristalle, Ausb. 180 mg (54%).- Schmp. 97-98°C.- $C_{21}H_{21}NO_3$ (335.40) Ber. C 75.2 H 6.31 N 4.1 Gef. C 74.9 H 6.11 N 4.2.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2750 (CH); 1670 (C=O); 1615, 1450 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.81-2.40 (m; 2H, CO-CH_2-C$\underline{H}_2$), 3.00-3.25 (t; J = 9 Hz, 2H, CO-C$\underline{H}_2$-CH_2), 3.78-4.03 (m; 4H, O-CH_2-CH_2-O), 4.90-5.10 (t; J = 4.5 Hz, 1H, O-CH-O), 6.40 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.66-7.74 (m; 10 H aromat.).

N-Benzyl-2-[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-benzyloxy-propyl)]-indol (**13**)

Zu 500.0 mg (1.17 mmol) **11** in 8 ml absol. THF gibt man bei 0°C 35.5 mg (1.48 mmol) NaH (80proz. in Paraffinöl), fügt 5.0 mg Tetrabuty-

lammoniumbromid und 0.14 ml (0.21 g, 1.19 mmol) Benzylbromid zu und rührt 3 h bei Raumtemp. Zu Aufarbeitung gibt man Ether zu, wäscht die org. Phase mit H_2O, trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt wird sc (Säule 20 x 2 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt: Gelbes Öl, Ausb. 449 mg (90%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3120-2800 (CH); 1605, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.40-2.55 (m; 4H, CH_2-CH_2), 3.48-3.98 (m; 4H, O-CH_2-CH_2-O); 4.56 (s; 2H, O-CH_2-Ph), 4.57-4.95 (m; 2H, O-CH-O, CH-O-Bz), 5.50 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.65 (s; 1H, 3-H), 6.81-7.81 (m; 9H aromat.).- MS: m/z (%) = 427 (8%) [$M^{+\cdot}$], 249 (18), 91 (100) [CH_2-Ph]$^+$, 73 (22).

N-Benzyl-carbazol (**14**)

14 wurde auf zwei Wegen synthetisiert.

a) *Raumtemp.*

Zu 100.0 mg (0.30 mmol) **11** in 1 ml THF und 1 ml Aceton gibt man 5 Tropfen 2N HCl und rührt 1 h bei Raumtemp. Danach neutralisiert man mit 2N NaOH und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Kleine Verunreinigungen werden sc (Säule 10 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchorid/Hexan 1:1) abgetrennt. Farblose Kristalle, Ausb. 75 mg (96%).- Schmp. 116-117°C (Lit. 118-119°C[15]).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2830 (CH); 1625, 1450 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.40 (s; 2H, N-CH_2-Ph); 6.90-8.11 (m; 13 H aromat.).- MS: m/z (%) = 257 (68%) [$M^{+\cdot}$], 180 (6), 166 (9), 91 (100), [CH_2-Ph]$^+$.

b) *Rückfluß*

Zu 100.0 mg (0.23 mmol) **13** in 2 ml Methanol gibt man 1 ml 2N HCl und erhitzt 2 h zum Rückfluß. Zur Aufarbeitung s. **a**): Ausb. 57 mg (96%).- Daten s. **a**).

N-Benzyl-2-(1,3-dithian-2-yl)-indol (**15**)

147.0 mg (0.62 mmol) **7** in 2 ml absol. Methylenchlorid werden zu einer Lsg. von 69.0 mg (0.64 mmol) 1,3-Dimercaptomethan und 0.13 ml BF_3-Etherat in 1 ml absol. Methylenchlorid bei -50°C getropft und über Nacht bei dieser Temp. gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 2 g Eis versetzt und mit 2 ml 2N HCl bei -20°C ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wird mit 5 ml 2N NaOH ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Methylenchlorid abgezogen. Gereinigt wird das Rohprodukt sc (Säule 10 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid): Farblose Kristalle, Ausb. 192 mg (95%). Schmp. 132-133°C.- $C_{19}H_{19}NS_2$ (325.49) Ber. C 70.1 H 5.88 N 4.3 Gef. 70.0 H 6.06 N 4.3.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1605, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.55-2.18 (m; 2H, CH_2-C<u>H_2</u>-CH_2), 2.61-3.12 (m; 4H, C<u>H_2</u>-CH_2-C<u>H_2</u>), 5.20 (s; 1H, S-CH-S), 5.51 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.77 (s; 1H, 3-H), 6.86-7.78 (m; 9H aromat.).

2-(N-Benzylindol-2-yl)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-ethyl]-1,3-dithian (**16**)

334.0 mg (1.03 mmol) **15** werden in 10 ml absol. THF gelöst und auf -30°C gekühlt. Zu dieser Lsg. gibt man 2.56 ml (4.1 mmol) n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und rührt 5 h bei -20°C. Dann kühlt man auf -78°C und tropft 742.5 mg (4.10 mmol) 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan zu. Man läßt über Nacht erwärmen. Zur Aufarbeitung gießt man auf Eis und extrahiert 2 mal mit je 20 ml Ether. Die Extrakte werden mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird sc (1. Säule 20 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1;2. Säule 10 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid) gereinigt: Farbloses Öl, Ausb. 375 mg (83%).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.60-4.12 (m; 14 H), 4.36-4.64 (m; 1H, O-CH-O), 5.95 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.56-7.72 (m; 10 H aromat.).

N-Benzyl-2-[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-propyl]-indol (**17**)

Raney-Ni (2 g) wird aktiviert und zu einer Lsg. von 200 mg (0.46 mmol) **16** in 7.5 ml Benzol und 0.5 ml Ethanol gegeben. Der Ansatz wird über Nacht bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit Ether versetzt und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wäßr. Phase wird 3 mal mit je 6 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers wird das Rohprodukt sc (Säule 10 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt: Farbloses Öl, Ausb. 100 mg (68%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.57-2.00 (m; 4H, CH_2-C<u>H_2</u>-C<u>H_2</u>), 3.59-4.02 (m; 4H, O-CH_2-CH_2-O), 4.02-4.23 (m; 2H, C<u>H_2</u>-CH_2-CH_2), 4.80-4.94 (m; 1H, O-CH-O); 5.28 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.40 (s; 1H, 3-H), 6.71-7.69 (m; 9H aromat.).

2-(N-Benzylindol-2-yl)-2-(3-benzyloxypropyl)-1,3-dithian (**18**)

4.37 g (13.44 mmol) **15** werden in 130 ml absol. THF gelöst und auf -70°C abgekühlt, bevor man 33.6 ml n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) langsam zutropft und 5 h bei -30°C rührt. Danach kühlt man auf -80°C und tropft 12.32 g (57.33 mmol) 1-Benzyloxy-3-brompropan (**24**) in 15 ml absol. THF zu. Innerhalb der nächsten 4 h läßt man die Temp. langsam auf -35°C steigen und gießt dann auf Eis. Das Gemisch wird mit 200 ml Ether ausgeschüttelt, die org. Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Produkt sc durch Flash-Chromatographie (Säule 40 x 4 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 1:1) gereinigt: Hellgelbes Öl, Ausb. 2.3 g (39%).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.68-3.15 (m; 12 H), 4.28 (s; 2H, O-CH_2-Ph), 5.86 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.65-7.72 (m; 14 H aromat.).

N-Benzyl-2-(4-benzyloxybutyl)-indol (**19**)

650 mg (1.47 mmol) **18** werden in 15 ml absol. Benzol und 3 ml absol. EtOH mit aktiviertem *Raney*-Ni (5 g) bei 40°C 5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit Ether versetzt und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten org. Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers wird das Rohprodukt sc (Säule 15 x 2 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 2:1) gereinigt: Farbloses Öl, Ausb. 520 mg (95%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1610, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.42-1.92 (m; 4H, CH_2-(C<u>H_2</u>)$_2$-CH_2-OBz), 2.43-2.72 (m; 2H, C<u>H_2</u>-$(CH_2)_2$), 3.12-3.48 (m; 2H, $(CH_2)_2$-C<u>H_2</u>-OBz), 4.41 (s; 2H, O-CH_2-Ph), 5.19 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.30 (s; 1H, 3-H), 6.64-7.80 (m; 14 H aromat.).- MS: m/z (%) = 369 (11%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) [C_7H_7]$^+$.

N-Benzyl-2-(4-hydroxybutyl)-indol (**20**)

20 wurde auf zwei Wegen synthetisiert.

a) Pd/C

800 mg (2.16 mmol) **19** werden in 6 ml absol. MeOH gelöst und mit 500 mg Pd/C 5% unter H_2 (Atm.-Druck) 2.5 h (52 ml H_2 wurden aufgenommen) gerührt. Es wird über Celite abgesaugt, das Lösungsmittel abgezogen und i.Vak. getrocknet: Farbloses Öl, Ausb. 580 ml (96%).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.20-2.05 (m; 5H, CH_2-(C<u>H_2</u>)$_2$-CH_2-O<u>H</u>, 1H austauschbar), 2.50-2.77 (m; 2H, C<u>H_2</u>-$(CH_2)_2$-CH_2-OH), 3.30-3.65 (m; 2H, C<u>H_2</u>-OH), 5.22 (s; 2H, N-CH_2-Ph), 6.30 (s; 1H, 3-H), 6.50-7.78 (m; 9H aromat.).- MS: m/z (%) = 279 (51%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) [C_7H_7]$^+$.

b) *Raney*-Nickel

400 mg (1.08 mmol) **19** werden mit aktiviertem *Raney*-Ni (1 g) in 10 ml absol. EtOH unter leichtem H_2-Druck (H_2 gefüllter Luftballon) 2 Tage gerührt. Danach wird über Celite abgesaugt, das Lösungsmittel i.Vak. eingeengt und das Rohprodukt sc (Säule 20 x 2 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid) gereinigt: Farbloses Öl, Ausb. 220 mg (79%).- Daten s. **a**).

N-Benzyl-2-(4-acetoxybutyl)-indol (**21**)

21 wurde von **19** und von **23** aus synthetisiert.

a): 607 mg (2.17 mmol) **19** werden mit 3 ml Acetanhydrid über Nacht in 5 ml absol. Pyridin gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. neutralisiert und 3 mal mit je 15 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die

Methylenchlorid-Phase wird mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. und H_2O gewaschen, bevor das Lösungsmittel abgezogen wird. Die sc Reinigung (Säule 20 x 2 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid) liefert farblose Kristalle, die aus Hexan/Diisopropylether 1:1 umkristallisiert werden: Farblose Kristalle, Ausb. 635 mg (91%).- Schmp. 54-55°C.- $C_{21}H_{23}NO_2$ (321.4) Ber. C 78.5 H 7.21 N 4.4 Gef. C 78.2 H 7.20 N 4.4.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1730 (C=O); 1610, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.20-2.94 (m; 6H, C<u>H</u>$_2$-(C<u>H</u>$_2$)$_2$-CH$_2$-OAc),2.10 (s; 3H, CO-CH$_3$), 3.89-4.30 (m; 2H, CH$_2$-(CH$_2$)$_2$-C<u>H</u>$_2$-OAc), 5.36 (s; 2H, N-CH$_2$-Ph), 6.33 (s; 1H, 3-H); 6.70-7.91 (m; 9H aromat.).

b): 426 mg (1.00 mmol) **23** werden in 10 ml absol. Benzol und 2 ml absol. EtOH mit aktiviertem *Raney*-Ni (2 g) bei 40°C 5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, der Rückstand mit Ether versetzt und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten org. Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers wird das Rohprodukt sc (Säule 15 x 2 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Hexan 2:1) gereinigt und wie unter **a**) umkristallisiert: Farblose Kristalle, Ausb. 285 mg (89%).- Daten s. **a**).

2-(N-Benzylindol-2-yl)-2-(3-hydroxypropyl)-1,3-dithian (**22**)

326 mg (1 mmol) **15** in 10 ml absol. THF werden auf -70°C gekühlt, 2.5 ml n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft, und die Lsg. wird 5 h bei -45°C gerührt. Dann kühlt man auf -70°C ab, gibt 232 mg (0.26 ml, 4 mmol) Oxetan in 1 ml absol. THF zu und rührt weitere 4 h bei -55°C. Zur Aufarbeitung gibt man ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zu und extrahiert mit 100 ml Ether. Der Extrakt wird mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird sc (1. Säule: 20 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid, 2. Säule: 10 x 1, Kieselgel, Methylenchlorid/Ether 10:1) gereinigt: Farbloses Wachs, Ausb. 185 mg (42%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3410 (OH); 3100-2800 (CH); 1610, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.63-3.30 (m; 13 H), 5.93 (s; 2H, N-CH$_2$-Ph), 6.43-7.70 (m; 10 H aromat.).- MS: m/z (%) = 383 (46%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

2-(N-Benzylindol-2-yl)-2-(3-acetoxypropyl)-1,3-dithian (**23**)

565 mg (1.45 mmol) **22** werden in 3 ml Acetanhydrid und 5 ml absol. Pyridin 3 h gerührt. Zur Aufarbeitung s. **21 a**): Farbloses Öl, Ausb. 550 mg (89%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1735 (C=O); 1610, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.20-3.17 (m; 4H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-OAc); 1.93 (s; 3H, CO-CH$_3$), 3.43-3.68 (m; 2H, CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-OAc), 5.89 (s; 2H, N-CH$_2$-Ph), 6.83-7.82 (m; 10 H aromat.).- MS: m/z (%) = 425 (65%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

1-Benzyloxy-3-brompropan (**24**)

87.65 g (1.15 mol) 1,3-Propandiol werden bei -10°C mit 200 ml n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Dann tropft man 54.73 g (38.1 ml, 320 mmol) Benzylbromid zu und erhitzt 2 h auf 90°C. Zur Aufarbeitung gibt man 300 ml $CHCl_3$ und 100 ml H_2O zu. Nach Trennung der Phasen wird die wäßr. Phase mit 50 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt und die gesamte org. Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird sc (Säule 60 x 10 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester 2:1) und durch Kugelrohrdestillation bei 80-100°C und 0.08 Torr gereinigt: Farblose Flüssigkeit von 1-Benzyloxy-propan-3-ol, Ausb. 40.5 g (76%, bezogen auf die umgesetzte Eduktmenge an 1,3-Propandiol).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.79-2.02 (m; 2H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-OH), 2.50 (br s; 1H, OH), 3.43-3.92 (m; 4H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-OH), 4.57 (s; 2H, Ph-CH$_2$-O), 7.24-7.53 (m; 5H aromat.).

Zu 19.8 g (119 mmol) 1-Benzyloxy-propan-3-ol in 200 ml absol. Ether tropft man bei 0°C über 45 min 5.71 ml (59 mmol) frisch destilliertes PBr_3, rührt 15 min bei 0°C, 30 min bei Raumtemp. und 3 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man 15.5 ml MeOH zu, bevor man 135 ml Ether und 200 ml H_2O zugibt. Nach der Phasentrennung wird die org. Phase mit 5proz. $NaHCO_3$-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wird das Rohprodukt sc (Säule 50 x 6 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester 10:1) gereinigt: Farblose Flüssigkeit, Ausb. 12.7 g (47%).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.87-2.21 (m; 2H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-Br), 3.33-3.62 (m; 4H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-Br), 4.45 (s; 2H, Ph-CH$_2$), 7.17-7.41 (m; 5H aromat.).

N-Benzyl-2-(4-hydroxypent-1-enyl)-indol (**25**)

Bei 0°C bereitet man aus 2.0 ml (4.2 mmol) Hexamethyldisilazan in 12 ml absol. THF und 5.4 ml (4.2 mmol) n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) Lithiumhexamethyldisilylamid. Bei 0°C gibt man festes 779 mg (2.1 mmol) 3-Hydroxybutyltriphenylphosphoniumchlorid langsam zu. Nach Erwärmung auf Raumtemp. tropft man 494 mg (2.1 mmol) N-Benzyl-2-formyl-indol (**7**) in 6 ml absol. THF zu. Nach 2 h gibt man 15 ml ges. Ammoniumchlorid-Lsg. zu und trennt die Phasen. Die wäßr. Phase wird 3 mal mit je 10 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und das Rohprodukt sc (Säule: 30 x 3 cm^2, Kieselgel, 1. Methylenchlorid, 2. Essigester) gereinigt: Gelbes Wachs, Ausb. 2.5 g (67%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH); 3100-2800 (CH), 1605, 1450 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.12 (d; J = 6.0 Hz, 3H, CH(OH)C<u>H</u>$_3$), 1.65-2.45 (m; 3H, C<u>H</u>$_2$-CH(O<u>H</u>)CH$_3$), 3.53-3.93 (m; 1H, C<u>H</u>(OH)CH$_3$), 5.24 (s; 2H, CH$_2$-Ph), 6.28 (s; 1H, 3-H), 6.56-7.91 (m; 11 H, aromat. H, CH=CH).- MS: m/z (%) = 291 (39%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

N-Benzyl-2-(4-hydroxypentyl)-indol (**26**)

1.0 g (3.4 mmol) **25** und 1 g Pd/C 5% werden in 15 ml absol. MeOH unter leichtem H_2-Druck (H_2 gefüllter Luftballon) 2 h gerührt. Das Gemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Öl wird sc (Säule: 30 x 3 cm^2, Kieselgel, 1. Methylenchorid, 2. Methylenchlorid/Essigester 1:1) gereinigt: Gelbe Kristalle, Ausb. 900 mg (90%).- Schmp. 75.5-76°C.- $C_{20}H_{23}NO$ (293.41) Ber. C 81.8 H 7.90 N 4.7 Gef. C 81.3 H 7.93 N 4.7.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH); 3100-2760 (CH); 1605, 1450 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.06 (d; J = 6 Hz, 3H, CH$_3$), 1.06-1.92 (m; 5H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH(O<u>H</u>)CH$_3$), 2.45-2.73 (t; J = 7.5 Hz, 2H, Ind.-CH$_2$), 3.53-3.82 (m; 1H, C<u>H</u>(OH)CH$_3$), 5.24 (s, 2H, CH$_2$-Ph), 6.30 (s; 1H, 3-H); 6.80-7.65 (m; 9H aromat.).- MS: m/z (%) = 293 (85%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

2-(4-Acetoxypentyl)-N-Benzyl-indol (**27**)

600 mg (2.0 mmol) **26** löst man in 12 ml absol. Pyridin und gibt 3 ml Essigsäureanhydrid zu. Nach 10 h neutralisiert man mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und schüttelt mit 3 mal je 15 ml Methylenchlorid aus. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. reinigt man das Rohprodukt sc (Säule 30 x 3 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid): Gelbes Öl, Ausb. 670 mg (98%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1730 (C=O); 1605, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.13 (d; J = 6.0 Hz, 3H, CH(OAc)C<u>H</u>$_3$), 1.49-1.79 (m; 4H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH(OAc)CH$_3$), 1.93 (s; 3H, COCH$_3$), 2.62 (t; J = 7.5 Hz, 2H, Ind.-CH$_2$), 4.74-5.02 (m; 1H, C<u>H</u>(OAc)CH$_3$), 5.24 (s; 2H, CH$_2$-Ph), 6.30 (s; 1H, 3-H), 6.73-7.68 (m; 9H aromat.).

(E)-2-(4-Acetoxypentyl)-N-benzyl-3-(2-nitroethenyl)-indol (**28**)

Zu 271 mg *N,N*-Dimethyl-2-nitroethenamin in 15 ml absol. Methylenchlorid tropft man bei 0°C 0.30 ml CF_3COOH. Dann gibt man bei 0°C 700 mg (2.1 mmol) **27** in 10 ml absol. Methylenchlorid zu, rührt 5 h bei 0°C, gibt 10 ml H_2O zu und macht mit festem Na_2CO_3 alkalisch. Die wäßr. Phase wird 2 mal mit je 10 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, und Methylenchlorid wird abgezogen. Das Rohprodukt wird sc (Säule 30 x 3 cm^2, Kieselgel,

Methylenchlorid) gereinigt: Gelbes Öl, Ausb. 800 mg (94%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1730 (C=O); 1615, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.16 (d; J = 6.0 Hz, 3H, CH(OAc)C<u>H</u>$_3$), 1.48-1.80 (m; 4H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH(OAc)CH_3), 1.98 (s; 3H, $COCH_3$), 2.84-3.13 (m; 2H, Ind.-CH_2), 4.75-5.11 (m; 1H, C<u>H</u>(OAc)CH_3), 5.42 (s; 2H, CH_2-Ph), 6.87-7.90 (m; 9H aromat.), 7.65, 8.68 (AB-System, J_{AB} = 13.5 Hz, CH=CH-NO_2).

(E)-N-Benzyl-2-(4-hydroxypentyl)-3-(2-nitroethenyl)-indol (**29**)

600 mg (1.48 mmol) **28** und 260 mg K_2CO_3 werden in 35 ml absol. MeOH 5 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man 25 ml ges. NaCl-Lsg. zu und schüttelt die wäßr. Phase 2 mal mit je 20 ml Methylenchlorid/MeOH 10:1 aus. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen i.Vak. wird das Rohprodukt sc (Säule 30 x 3 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester 5:1) gereinigt und aus Isopropanol umkristallisiert: Gelbe Kristalle, Ausb. 510 mg (95%).- Schmp. 65-66°C.- $C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.44) Ber. C 72.5 H 6.64 N 7.6 Gef. C 72.9 H 6.74 N 7.5.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH); 3100-2800 (CH); 1610, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.13 (d; J = 6.0 Hz, 3H, CH(OAc)C<u>H</u>$_3$), 1.30-2.00 (m; 5H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH(O<u>H</u>)CH_3), 2.84-3.10 (m; 2H, CH_2), 3.62-3.96 (m; 1H, C<u>H</u>(OH)CH_3), 5.43 (s; 2H, CH_2-Ph), 6.85-7.77 (m; 9H aromat.), 7.58, 8.66 (AB-System, J_{AB} = 12.6 Hz, CH=CH-NO_2).- MS: m/z (%) = 364 (21%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

(E)-N-Benzyl-3-(2-nitroethenyl)-2-(4-oxopentyl)-indol (**30**)

Zu einer Lsg. von 0.14 ml (1.65 mmol) Oxalylchlorid in 3 ml absol. Methylenchlorid gibt man bei -63°C innerhalb von 10 min eine Lsg. von 0.21 ml (3.0 mmol) DMSO in 1 ml absol. Methylenchlorid. Nach 15 in Rühren bei -63°C tropft man langsam 500 mg (1.37 mmol) **29** in 2 ml absol. Methylenchlorid zu. Nach 1 h Rühren bei -63°C gibt man 0.76 ml (5.48 mmol) Triethylamin zu, läßt langsam auf Raumtemp. erwärmen, gibt 10 ml H_2O zu und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit je 15 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen werden die vereinigten org. Extrakte i.Vak. eingeengt. Das Roh

rodukt wird sc (Säule 20 x 2 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester 10:1) gereinigt: Gelbe Kristalle, Ausb. 250 mg (50%).- Schmp. 45-46°C.- $C_{22}H_{22}N_2O_3$ (362.43) Ber. C 72.9 H 6.12 N 7.7 Gef. C 72.8 H 6.06 N 7.5.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1710 (C=O); 1550 (NO_2); 1605, 1450 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.55-2.19 (m; 2H, CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH_2-$COCH_3$), 2.10 (s; 3H, $COCH_3$), 2.53 (t; J = 7.5 Hz, 2H, C<u>H</u>$_2$-$COCH_3$), 2.89 (t; J = 7.5 Hz, 2H, Ind.-CH_2), 5.51 (s; 2H, CH_2-Ph), 6.69-7.90 (m; 9H aromat.), 7.88, 8.39 (AB-System, J_{AB} = 14.4 Hz, CH=CH-NO_2).

3-Acetyl-N-benzyl-4-(2-nitromethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**31**)

200 mg (0.55 mmol) **30** werden mit 8 Tr. Triton B in 15 ml absol. THF über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung gibt man 5 ml ges. $NaHCO_3$-Lsg. zu und schüttelt die wäßrige Phase mit 15 ml Ether aus. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt sc (Säule 15 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid) gereinigt. Eine geringe Menge des Hauptdiastereomers **31** kann durch zweimalige sc (flash, Säule 15 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid) isoliert werden: Gelbes Öl, Ausb. 50 mg (25%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1710 (C=O), 1545, 1355 (NO_2); 1605, 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (Diastereomerengemisch): δ (ppm) = 1.90-2.41 (m; 2H, 2-H), 2.18 (s; 2.6 H, $COCH_3$ (1. Diastereomer)), 2.30 (s; 0.4 H, $COCH_3$ (2. Diastereomer)), 2.54-3.23 (m; 4H, 1-H, 3-H, 4-H), 4.38-4.81 (m; 2H, CH_2-NO_2), 5.24 (br. s; 2H, CH_2Ph), 6.79-7.73 (m; 9H aromat.).- ^{1}H-NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) (nur 1. Diastereomer): δ (ppm) = 2.06-2.13 (m; 1H, 2-H), 2.23 (s; 3H, $COCH_3$), 2.30-2.35 (m; 1H, 2-H), 2.62-2.68 (m; 1H, 1-H), 2.72-2.80 (m; 1H, 1-H), 2.96-2.99 (m; 1H, 3-H), 4.39-4.43 (m; 1H, 4-H), 4.56 (dd; J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 10.3 Hz, 1H, CH<u>H</u>-NO_2), 4.90 (dd; J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H, C<u>H</u>H-NO_2), 5.19, 5.26 (AB-System, J_{AB} = 16.9 Hz, CH_2-Ph), 6.92-7.61 (m; 9H aromat.).- MS: m/z (%) = 362.2 (19%) [$M^{+\cdot}$], 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

31 wird als Diastereomerengemisch zu **32** und **33** umgesetzt.

6-Benzyl-3-methyl-3a,4,5,10c-tetrahydro-pyrrolidino[3,4-c]carbazol (**32**)

50 mg (0.14 mmol) **31** (Diastereomerengemisch) werden mit 75 mg Pd/C 5% in 5 ml absol. MeOH unter H_2 (30 bar) über Nacht gerührt. Das Gemisch wird über Celite abgesaugt, MeOH abgezogen und das Rohprodukt sc (Säule 10 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/EtOH (NH_3 (g)) 9:1) gereinigt. Das Produkt wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit 20proz. NaOH gewaschen, getrocknet über Na_2SO_4 und das Methylenchlorid i.Vak. abgezogen: Gelbes Wachs, Ausb. 35 mg (79%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3420 (NH); 3100-2800 (CH); 1605, 1460 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR (250 MHz) ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.13-3.40 (m; 10 H), 1.19 (d; J = 6.1 Hz, 3H, CH_3), 5.26 (s; 2H, CH_2-Ph).- MS (HR): $C_{22}H_{24}N_2$ Ber. 316.19394 Gef. 316.19452.- MS: m/z (%) = 316 (68%) [$M^{+\cdot}$], 259 (22), 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

6-Benzyl-3-methyl-3a,4,5,10c-tetrahydro-pyrrolino[3,4-c]carbazol-2-oxid (**33**)

150 mg (0.41 mmol) **31** werden mit 100 mg Pd/C 5% in 11 ml absol. MeOH unter H_2 (10 bar) über Nacht gerührt. Das Gemisch wird über Celite abgesaugt, MeOH abgezogen und das Rohprodukt sc (Säule 10 x 1 cm^2, Kieselgel, Methylenchlorid/EtOH (NH_3 (g)) 9:1) gereinigt. Das Produkt wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit 20proz. NaOH gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Methylenchlorid i.Vak. eingeengt: Farbloses Öl, Ausb. 50 mg (37%).- IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3100-2800 (CH); 1605, 1230-1250 (≥N^+-O^-); 1455 cm^{-1} (C=C).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.70-4.78 (m; 8H), 2.11 (s; 3H, CH_3), 5.27 (s; 2H, CH_2-Ph), 6.85-7.56 (m; 9H aromat.).- MS: m/z (%) = 330 (41%) [$M^{+\cdot}$], 314 (71) [M - O]$^+$, 259 (39), 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

Literatur

1 M.P. Edwards, A.M. Doherty, S.V. Ley, H.M. Organ, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3723-3729 und dort zit. Lit.

2 a) S. Mahboobi, Th. Burgemeister, F. Carsten, *Arch. Pharm. (Weinheim)* im Druck.
b) S. Mahboobi, *Pharm. uns. Zeit* **1991**, *20*, 129.

3 G. Büchi, C.-P. Mak, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1784-1786.

4 a) G. Saulnier, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 758-761.
b) D.M. Ketcha, B.A. Lieurance, D.F.J. Homan, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1989**, *47*, 4350-4356.

5 a) T. Martin, C.J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 235-240.
b) G.W.B. Reed, P.T.W. Cheng, S. McLean, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 419-424.

6 K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529-1531.

7 a) G.M. Anantharamaiah, K.M. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 490-493.
b) E.J. Reist, V.J. Bartuska, L. Goodmann, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3725-3730.
c) K.C. Nicolaou, M.R. Pavia, S.P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2027-2031.

8 S.A. Bal, A. Marfat, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045-5049.

9 J. Castelles, Y. Troin, A. Diez, M. Rubiralta, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7911-7924 und dort zit. Lit.

10 P. Stürz, P.A. Stadler, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 75-82.

11 D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17-36.

12 G.R. Pettit, E.E. Tamelen, *Organic Reactions* **1962**, *12*, 378-285.

13 S.M. Ludeman, D.L. Bartlett, G. Zon, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1163-1166.

14 B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, B.A. Duhl-Emswiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217-226.

15 H. Nishi, H. Kohno, T. Kano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1897-1898. [Ph248]