

Intramolekulare Aromatenalkylierungen, 29. Mitt.<sup>1)</sup>:

## Synthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von 1-Acetylintolin-3-carbonsäure

Eberhard Reimann<sup>\* +)</sup>, Thilo Haßler<sup>2+)</sup> und Hermann Lotter<sup>++)</sup><sup>+) Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Sophienstr. 10 und <sup>++) Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität, Karlstr. 29, D-8000 München 2</sup></sup>

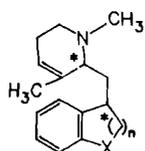
Eingegangen am 16. März 1989

Der durch Grignardierung von Indol mit Chlorameisensäureester erhältliche Ester 4 gibt mit Acylhalogeniden unter Phasentransferkatalyse die 1-Acylderivate 6, von denen 6a,b mit Pd oder Rh zu den Indolin-3-carbonsäureestern ( $\pm$ )-7a,b hydriert werden. Nach Verseifung zu ( $\pm$ )-8a,b wird ( $\pm$ )-8a mit (-)-S- bzw. (+)-R-Phenylethylamin über die Diastereomerensalze 9 in die Enantiomeren (+)- bzw. (-)-8a gespalten. Diese geben mit L-Phe-Ester selektiv die diastereomeren Peptide (+)- bzw. (-)-10, die in gleicher Weise auch aus dem Racemat ( $\pm$ )-8a und anschließender SC erhalten werden. Nach Röntgenstrukturanalyse von (+)-10 ist C-3 S-konfiguriert, woraus die absol. Konfiguration für die Enantiomere 8a als (+)-3S und (-)-3R resultiert.

Intramolecular Alkylations of Aromatic Compounds, XXIX<sup>1)</sup>: Synthesis and Assignment of Absolute Configuration of 1-Acetylindoline-3-carboxylic Acid

The ester 4 available from 3 and ethyl chloroformate by Grignard reaction reacts with acyl halogenides under phase transfer catalysis to yield the N-acyl derivatives 6. Compounds 6a,b are hydrogenated by Pd- or Rh-catalysts to give the indoline-3-carboxylic acid esters ( $\pm$ )-7a,b, which can be selectively hydrolyzed to form the acids ( $\pm$ )-8a. Resolution of racemic 8a by means of (-)-S- and (+)-R-phenylethylamine followed by cleavage of the diastereomeric salts 9 yield (+)-8a and (-)-8a, respectively. Reaction of the enantiomers 8a with L-phe-ester leads to the diastereomeric peptides (+)-10 and (-)-10 which also can be obtained in this way from rac-8a followed by chromatographical separation. X-ray analysis of (+)-10 confirms S-configuration of C-3, from which the absol. configuration for the enantiomers 8a follows unequivocally as (+)-3S and (-)-3R.

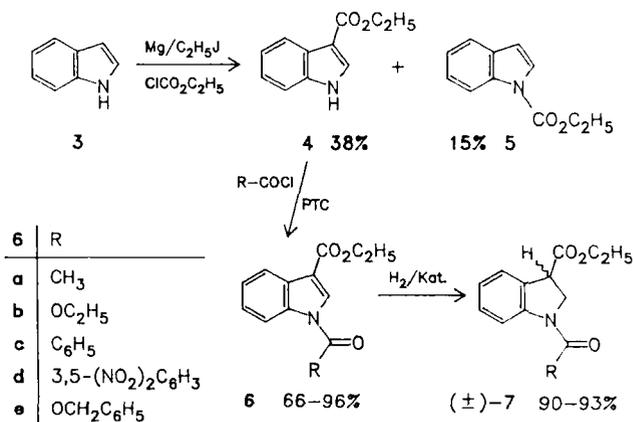
Von den Tetrahydropyridinen 1 und 2 ist, wie wir vor einiger Zeit festgestellt haben, nur jeweils eines der beiden Diastereomerenpaare intramolekular cyclisierbar, so daß die maximalen Ausbeuten der entsprechenden Ringschlußprodukte bei nicht selektiver Synthese der Vorstufe von vornherein auf maximal 50% begrenzt sind<sup>3,4)</sup>. In diesem Zusammenhang stellte sich deshalb die Frage nach der erforderlichen Konfiguration der cyclisierungsfähigen Diastereomere, wobei hier Verbindungen vom Typ 1b, die sich zum Aufbau des Ergolin-Gerüsts eignen, von besonderem Interesse waren.



Verbdg.	n	X
1a	1	CH <sub>2</sub>
1b	1	NCH <sub>3</sub>
2	2	CH <sub>2</sub>

Von den beiden Chiralitätszentren sollte zunächst das im Indolinteil gelegene charakterisiert werden. Als geeignete Verbindung wählten wir dafür die 1-Acetylindolin-3-carbonsäure 8a (Formelbild 3), deren Synthese und Konfigurationszuordnung Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist.

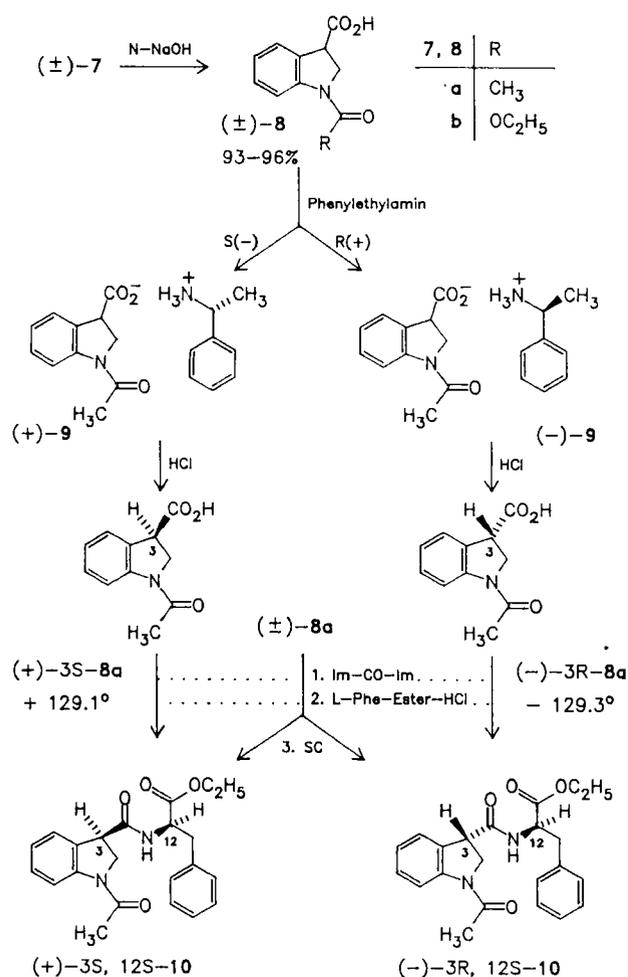
Die Synthese von rac-8 ist in den Formelbildern 2 und 3 wiedergegeben, wonach die Grignardierung von Indol (3) mit Chlorameisensäureethylester nach Lit.<sup>5,6)</sup> neben dem Indol-3- [4] auch den Indol-1-carbonsäureester 5 liefert. Das Gemisch konnte durch fraktionierte Kristallisation



einwandfrei getrennt werden, womit man auf die bisherigen zeitraubenden chromatographischen Verfahren, namentlich bei größeren Ansätzen verzichten kann<sup>6)</sup>.

Die Acylierung von 4 zu den 1-Acylindol-Derivaten 6 gelingt am besten unter Phasentransferkatalyse<sup>7)</sup>; in Tab. 1 (Experim. Teil) sind die mit hohen Ausbeuten anfallenden Produkte zusammengefaßt.

Während sich 4 der Hydrierung mit Raney-Nickel, Pd- und Rh-Kohle bei Temp. bis 75°C und Drucken bis 150 bar widersetzt, lassen sich die 1-Acyl-Derivate 6 unter sehr variablen Bedingungen mit über 90% Ausbeute problemlos zu den entspr. rac-1-Acylindolin-3-carbonsäureestern ( $\pm$ )-

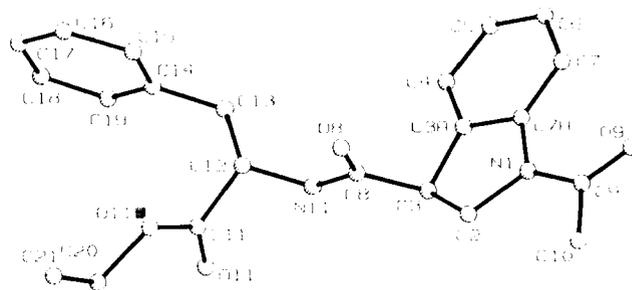


**7a,b** hydrieren. Tab. 2 (Experim. Teil) zeigt, daß einerseits dafür Pd- und Rh-Katalysatoren, andererseits Autoklav oder Parr-Apparatur benutzt werden können. Die selektive Verseifung von **7a,b** liefert schließlich die rac-1-Acylindolin-3-carbonsäuren **8a,b** (Formelbild 3).

Die Racematspaltung von  $(\pm)$ -**8a** zu  $(+)$ -**8a** bzw.  $(-)$ -**8a** gelang mit S(-)- bzw. R(+)-Phenylethylamin über die Diastereomerensalze  $(+)$ -**9** bzw.  $(-)$ -**9**. Die unabhängig dargestellten Antipoden **8a** sollten aufgrund der erhaltenen identischen Schmelz- und spezifischen Drehwerte eine hohe optische Reinheit besitzen. Tatsächlich wird dies durch die Einheitlichkeit der dc-trennbaren diastereomeren Folgeprodukte **10** bestätigt (s.u.).

Die absol. Konfiguration von  $(+)$ -**8** sollte durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden. Diese Methode ist allerdings nur dann anwendbar, wenn die Probe genügend Hetero- oder Schweratome enthält, die einen meßbaren Anteil anomaler Streuung verursachen. Mit Hilfe des *Hamiltonschen R-Faktor-Tests*<sup>8)</sup>, Rogers  $\eta$ -Refinement<sup>9)</sup> oder der Messung der *Bijvoet-Paare*<sup>10)</sup> ist dann die Zuordnung möglich. In  $(+)$ -**8a** war der anomale Streuanteil jedoch zu gering, so daß die Anwendung dieser Methoden nicht in Frage kam.

Wir haben deshalb die Zuordnung mit Hilfe eines zweiten mit **8a** verknüpften Chiralitätszentrums vorgenommen. So wurde rac-**8a** mit L-Phenylalaninethylster nach der Imidazolid-Methode zum 1:1-Gemisch der Diastereomeren  $(+)$ -**10** bzw.  $(-)$ -**10** umgesetzt und diese durch Flash-Chromatographie getrennt. Analog wurden die Enantiomere  $(+)$ -**8a** bzw.  $(-)$ -**8a** umgesetzt, wobei selektiv dc-reines  $(+)$ -**10** bzw.  $(-)$ -**10** mit ca. 70% Ausbeute gebildet werden. Mit optisch unreinen Antipoden **8a** (s.o.) hätten *beide* Diastereomere **10** entstehen müssen. - Die Ausbeuten von **10** steigen bei verlängerter Reaktionszeit auf über 90% an, allerdings sind dann zusätzlich Spuren des jeweils entgegengesetzt konfigurierten Diastereomers, das aus der Racemisierung von **8a** durch Imidazol resultiert, nachweisbar und ggf. chromatographisch abzutrennen (Exp. Teil). Mit den enantioselektiv gewonnenen Diastereomeren **10** sind über den Vergleich der Rf-Werte die beiden entspr. aus rac-**8a** gewonnenen Produkte unterscheidbar, so daß zur Herstellung von  $(+)$ - bzw.  $(-)$ -**10** wahlweise zwei Wege offenstehen.



Röntgen-Struktur von  $(+)$ -**10**

Von  $(+)$ -**10** wurde die Röntgenstruktur ermittelt und die erhaltene Molekülabbildung (Formelbild 4) so gewählt, daß das bekannte Chiralitätszentrum des L-Phenylalaninteils die zutreffende S-Konfiguration zeigt. Damit ist auch die absol. Konfiguration am chiralen C-3 des Indolin-Gerüsts mit 3S festgelegt; d.h. die rechtsdrehende 1-Acetylindolin-3-carbonsäure **8a** ist S-, die linksdrehende R-konfiguriert.

Die Abspaltung des Acetylrestes in  $(+)$ -**8a** gelang wegen der raschen Racemisierung unter den Hydrolysebedingungen bisher nicht.

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Tottoli-Gerät. - IR-Spektren: Perkin Elmer 710 B (KBr-Preßlinge, Filme). - <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian EM 360 A und Jeol GSX 400, CDCl<sub>3</sub>, wenn nicht anders angegeben, TMS inn. Standard. - <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker WP 80. - MS: Varian CH 7, 70 eV/100 mA. - DC-Fließmittel (Fl.): 1. Cyclohexan/Ethylacetat 3/2; 2. Ethylacetat/Petrolether/Eisessig 1/1/0.1. - Flash-Chromatographie: Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) Merck, Säule 3x50 cm. - Spez. Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter 241, c=1 (Methanol). - Elementaranalysen CHN-Rapid Heraeus.

### Indol-3- und 1-carbonsäureethylester (Gemisch 4/5)

Herstellung nach Lit.<sup>5,6)</sup> und Kristallisation aus 60proz. Ethanol; DC (CHCl<sub>3</sub>): Rf = 0.20 (**4**) und 0.79 (**5**), (Indol Rf = 0.70). - Abtrennung von **4** durch zweimalige Kristallisation aus Benzol, Ausb. 42 %.

Tab. 1: 1-Acylindol-3-carbonsäureethylester 6

6	Ausb. %	Rf <sup>1)</sup>	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.		
					Gef. C	H	N
a	93	0.58	95 <sup>2)</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (231.3)	67.5 67.5	5.66 5.52	6.1 6.1
b	97	0.69	102 <sup>2,3)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (261.2)	3)	-	-
c	92	0.68	83 <sup>4)</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (293.3)	73.7 73.6	5.15 5.15	4.8 4.7
d	66	0.72	192 <sup>5)</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (383.3)	56.4 56.2	3.42 3.49	11.0 11.0
e	79	0.75	72 <sup>6)</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> (323.4)	70.6 70.4	5.30 5.34	4.3 4.3

1) Fl. 1; 2) Cyclohexan; 3) X. Majmia und Y. Kotake, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 2237 (1930); 4) Ether; 5) Ether/Aceton; 6) n-Hexan.

Tab. 2: Hydrierung von 6a

Katalysator <sup>a)</sup>	Temp. (°C)	Druck (bar)	Dauer (h)
Pd	20	50	6.5
Pd	50	4	4
Pd	80	100	3
Rh	80	50	8

<sup>a)</sup> 5proz. auf Kohle

#### 1-Acylindol-3-carbonsäureethylester (6)

Allgemeine Vorschrift: 7.5 - 125 mmol 4 und die 0.01-fache mmol-Menge Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHS) löst man unter Rühren in der ca. 15-fachen Volumenmenge CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, versetzt mit der 2.5-fachen mmol-Menge gepulvertem NaOH und tropft ggf. unter Kühlung die 1.5-fache mmol-Menge des jeweiligen Acylchlorids, gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, innerhalb von 15-20 min zu. Man rührt noch 20 min und prüft die (Fl. 1) auf Vollständigkeit der Reaktion. Die Mischung wird filtriert, der Filtrerrückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es bleiben blaßgefärbte, kristallisierende Öle zurück, die durch Kristallisation gereinigt werden. Ausb., Schmp., Rf-Werte und Elementaranalyse s. Tab. 1, weitere Daten bei den einzelnen Verbindungen.

#### 1-Acetylindol-3-carbonsäureethylester (6a)

Aus 23.6 g (125 mmol) 4, 0.42 g (1.25 mmol) TBAHS, 12.5 (312.5 mmol) NaOH und 14.7 g (187.5 mmol) Acetylchlorid. - IR: 1720-1640 (2 C=O) cm<sup>-1</sup>; keine NH-Bande. - MS: m/z = 231 (M<sup>+</sup>, 64%), 189 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=C=O, 91%), 116 (189 - CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100%). - <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 8.70-8.05 (m, H-2 und 2 arom. H), 7.60-7.30 (m, 2 arom. H), 4.45 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.70 (s, COCH<sub>3</sub>), 1.45 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 1-Carbethoxyindol-3-carbonsäureethylester (6b)

Aus 5.0 g (26.4 mmol) 4, 89 mg (0.26 mmol) TBAHS, 2.64 g (66 mmol) NaOH und 4.3 g (39.6 mmol) Chlorameisensäureethylester. - IR: 1760-1650 (2 C=O) cm<sup>-1</sup>; keine NH-Bande. - MS: m/z = 261 (M<sup>+</sup>). - <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 8.50-8.10 und 7.50-7.20 (2m, 5 arom. H), 4.80-4.20 (2 überlagerte q, J = 7 Hz, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.70-1.20 (2 überlagerte t, J = 7 Hz, 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 1-Benzoylindol-3-carbonsäureethylester (6c)

Aus 3.78 g (20 mmol) 4, 67.9 mg (0.2 mmol) TBAHS, 2.0 g (50 mmol) NaOH und 4.21 g (30 mmol) Benzoylchlorid. - Leicht gelbes, öliges

Produkt, das nach Behandeln mit Cyclohexan und 15 stdg. Stehen im Kühlschrank kristallisiert ist. - IR: 1720-1640 (2 C=O) cm<sup>-1</sup>; keine NH-Bande. - MS: m/z = 293 (M<sup>+</sup>). - <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 8.65-7.35 (m, 10 arom. H), 4.45 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 1-(3,5-Dinitrobenzoyl)-indol-3-carbonsäureethylester (6d)

Aus 1.89 g (10 mmol) 4, 33.9 mg (0.1 mmol) TBAHS, 1.0 g (25 mmol) NaOH und 3.45 g (15 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid. - Braunes, öliges Produkt, das nach Behandeln mit wenig Aceton kristallisiert. - IR: 1720-1640 (2 C=O) cm<sup>-1</sup>; keine NH-Bande. - MS: m/z = 383 (M<sup>+</sup>). - <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ(ppm) = 9.15 (s, 3 arom. H), 8.60-8.05 und 7.70-7.40 (2 m, 5 arom. H), 4.40 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 1-Carbobenzyloxyindol-3-carbonsäureethylester (6e)

Aus 1.42 g (7.5 mmol) 4, 25 mg (0.075 mmol) TBAHS, 0.75 g (18.8 mmol) NaOH und 1.92 g (11.3 mmol) Chlorameisensäurebenzylester. - Farbloses, öliges Produkt, das unmittelbar nach Zugabe von n-Hexan kristallisiert. - IR: 1740-1660 (2 C=O) cm<sup>-1</sup>; keine NH-Bande. - MS: m/z = 323 (M<sup>+</sup>). - <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 8.40-8.10 und 7.60-7.30 (2 m, 10 arom. H); 5.60 (s, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.50 (q, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### (±)-1-Acetylindolin-3-carbonsäureethylester (7a)

Die Mischung von 18.0 g (80 mmol) 6a und 8 g 5proz. Pd-Kohle in 150 ml Ethanol p.a. wird 3 h bei 100 bar Anfangsdruck und 80°C hydriert. Nach Abfiltrieren wird der Katalysator mit 3x20 ml Ethanol gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der schwach grüngelbe, ölige Rückstand kristallisiert an der Luft schnell durch. Ausb. 16.3 g (90%) farblose Kristalle mit Schmp. 88°C (Ether). - DC (Fl. 2): Rf = 0.54. - IR: 1710-1600 (C=O) cm<sup>-1</sup>. - MS: m/z = 233 (M<sup>+</sup>, 57%), 191 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=C=O, 63%), 160 (M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 41%), 118 (160 - H<sub>2</sub>C=C=O, 100%). - <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>4</sub>)-Methanol): δ(ppm) = 8.20 (d, J = 8 Hz, arom. H-7), 7.60-7.00 (m, 3 arom. H); 4.60-4.00 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und 3 heteroaliph.H), 2.30 (s, COCH<sub>3</sub>), 1.30 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>4</sub>)-Methanol): δ(ppm) = 172.6, 171.0, 143.5 und 130.2 (4 s, N-C=O, O-C=O, C-7a, C-3a), 129.7, 126.0, 125.0 und 118.0 (4 d, C-4/C-5/C-6/C-7), 62.6 und 52.0 (2 t, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> und C-2), 46.5 (d, C-3), 24.0 und 14.5 (2 q, CO-CH<sub>3</sub> und CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). - C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.3) Ber. C 66.9 H 6.48 N 6.0 Gef. C 66.8 H 6.58 N 6.1.

#### (±)-1-Carbethoxyindolin-3-carbonsäureethylester (7b)

Hydrierung analog 7a: 6.0 g (23 mmol) 6b, 3 g Pd-Kohle, 90 ml Ethanol, 70 bar H<sub>2</sub>/Raumtemp./18.5 h. Ausb. 5.6 g (93%) Öl.

**(±)-1-Acetyldolin-3-carbonsäure (8a)**

Die Mischung aus 15 g (64.4 mmol) **7a** und 150 mol N-NaOH wird bis zur klaren Lösung auf ca. 70°C erhitzt und nach Abkühlen mit 3x100 ml Ether gewaschen. Durch Ansäuern mit 2 N-HCl wird die farblose kristalline Säure **8a** gefällt, nach 15 min abfiltriert und mit Wasser (3x50 ml) gewaschen. Ausb. 12.6 g (96%) mit Schmp. 201°C (Ether) und Rf = 0.29 (Fl. 2). - IR: 2800 (OH); 1710 (CO<sub>2</sub>H); 1610 (COCH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>. - MS: m/z = 205 (M<sup>+</sup>, 71%), 163 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=C=O, 79%), 118 (163 - CO<sub>2</sub>H, 100%). - <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)-DMSO): δ(ppm) = 13.00 (breit. s, CO<sub>2</sub>H), 8.15 (d, J = 8 Hz, arom. H-7), 7.60-7.00 (m, 3 arom. H), 4.50-4.20 (s, 3 aliph. H, 2 H-2 und H-3), 2.25 (s, COCH<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C-NMR ((D<sub>6</sub>)-DMSO): δ(ppm) = 172.6, 168.4, 142.6 und 129.5 (4 s, N-COCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, C-7a, C-3a), 128.4, 125.2, 123.2 und 116.0 (4 d, C-4/C-5/C-6/C-7), 50.9 (t, C-2), 45.0 (d, C-3), 24.0 (q, CH<sub>3</sub>CO). - C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (205.2) Ber. C 64.4 H 5.40 N 6.8 Gef. C 64.3 H 5.51 N 6.8.

**(±)-1-Carboethoxyindolin-3-carbonsäure (8b)**

Verseifung analog **8a**: 5.6 g (21.3 mmol) **7b**, 56 ml N-NaOH/15 ml Ethanol. Nach Abkühlen der Mischung wird das Ethanol i. Vak. verdampft, dann wird wie unter **8a** aufgearbeitet. Ausb. 4.62 g (93%) farblose Kristalle mit Schmp. 152°C (Ether) und Rf = 0.67 (Fl. 2). - IR: 2900 (OH); 1730 und 1660 (2 C=O) cm<sup>-1</sup>. - MS: m/z = 235 (M<sup>+</sup>, 41%), 190 (M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>H, 30%), 117 (190 - CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100%). - <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 8.00-6.90 (m, 4 arom. H und CO<sub>2</sub>H, mit D<sub>2</sub>O austauschb.), 4.70-4.00 (m, 2 H-2, H-3 und CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.60-1.20 (t, J = 7 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). - C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (235.2) Ber. C 61.3 H 5.57 N 6.0 Gef. C 61.0 H 5.55 N 5.9.

**Diastereomerensalze (+)-9 und (-)-9**

Zur Suspension von 11.7 g (56.8 mmol) (±)-**8a** in der 17-fachen Menge Ethanol/Wasser (1+1) gibt man 6.9 g (56.8 mmol) S(-)- bzw. R(+)-1-Phenylethylamin und rührt unter Erwärmen solange, bis sich eine klare Lösung gebildet hat (ca. 5 min). Nach Verdampfen des Ethanol i. Vak. stellt man die gelblich braune, schwach getrübe Lösung 15 h zur Kristallisation in den Kühlschrank. Nach vier- bis fünfmaligem Rekrystallisieren sind Schmp. und spez. Drehung der Salze **9** konstant.

(+)-**9**: Ausb. 1.5 g (8.1% bezogen auf das Diastereomergemisch) mit Schmp. 151°C und (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = +126.6°. - C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (326.2) Ber. C 69.9 H 6.79 N 8.6 Gef. C 70.0 H 7.12 N 8.1.

(-)-**9**: Ausb. 1.6 g (8.6%) mit Schmp. 151°C und (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = -116.0°. - Elementaranalyse wie vorstehend.

**S(+)-1-Acetyldolin-3-carbonsäure (+)-8a**

1.5 g (4.6 mmol) (+)-**9** werden unter Erwärmen in 60 ml Wasser gelöst. Nach Abkühlen stellt man die Lösung mit konz. HCl auf pH = 1 ein, filtriert nach 30 min den farblosen Niederschlag ab und wäscht ihn mit je 3x10 ml 2N-HCl und Wasser. Ausb. 832 mg (89%) farblose Nadeln mit Schmp. 180-182°C und (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = +129.1°. - C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (205.2) Ber. C, H, N s. bei (±)-**8a** Gef. C 64.4 H 5.45 N 6.8. - <sup>1</sup>H-NMR identisch mit dem unter (±)-**8a** angegebenen Spektrum.

**R(-)-1-Acetyldolin-3-carbonsäure (-)-8a**

Freisetzung der Säure aus (-)-**9** analog (+)-**8a**. Schmp. 180-182°C; (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = -129.3°.

**N-[(1-Acetyl)-3-indolincarbonyl]-phenylalaninylester(+)-10 und (-)-10**

A. Aus (±)-**8a**: Nach 15 min Rühren wird die Suspension von 1.0 g (4.9 mmol) (±)-**8a** in 15 ml absol. THF mit 0.79 g (4.9 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol und nach Aufhören der Gasentwicklung (Dauer ca. 5 min) mit 1.12 g (4.9 mmol) L-Phenylalaninylester-HCl versetzt und noch 1 h gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser extrahiert man die Mischung mit

3x25 ml CHCl<sub>3</sub>, trocknet die Extrakte mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Ausb. 1.75 g (95%) kristallines Diastereomergemisch (+)/(-)-**10** mit Rf (Ethylacetat) = 0.47 und 0.54, das durch Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Petrolether 3/1) getrennt wird.

(+)-**10**: Ausb. 0.84 g (46%) mit Schmp. 169°C (Ethanol), Rf = 0.47 und (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = +73.8° (CH<sub>3</sub>OH). - IR: 3300 (NH), 1720 (CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1670-1600 (2 CO-N) cm<sup>-1</sup>. - MS: m/z = 380 (M<sup>+</sup>, 72%), 338 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>C=C=O, 14%), 307 (M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 16%), 204 (24%), 161 (M<sup>+</sup> - CONH-CH(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 76%), 118 (161 - H<sub>3</sub>C-C=O, 100%). - <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 8.21 (d, J = 8 Hz, H-7), 7.27-7.21 und 6.96-6.93 (2 m, insges. 8 arom. H), 6.50 (d, J = 8 Hz, NH, mit NaOD austauschb.), 4.85 (q, X-Teil von ABX-System, J = 7.26 Hz, CH-N), 4.28-4.03 (m, 2 H-2, H-3, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.15-3.10 und 2.99-2.94 (AB-Teil von ABX-System, J = 5.24/7.25 Hz, CH<sub>2</sub>-Ar), 2.17 (s, COCH<sub>3</sub>), 1.26 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). - C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (380.5) Ber. C 69.5 H 6.36 N 7.4 Gef. C 69.5 H 6.28 N 7.4.

(-)-**10**: Ausb. 0.83 g (45%) glasig klebrige Substanz mit Schmp. ca. 61°C, Rf = 0.54 und (α)<sub>D</sub><sup>20</sup> = -94.1°. - MS: wie bei (+)-**10**; IR-Spektrum mit dem von (+)-**10** praktisch übereinstimmend. - <sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm) = 8.22 (d, J = 8 Hz, H-7), 7.29-7.25 und 7.07-6.99 (2 m, insges. 8 arom. H), 6.10 (d, J = 8 Hz, NH, mit NaOD austauschb.), 4.81 (q, X-Teil von ABX-System, J = 6.45/6.05 Hz, CH-N), 4.35-4.06 (m, 2 H-2, H-3, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.20-3.15 und 3.08-3.03 (AB-Teil von ABX-System, J = 5.64/6.05/6.45 Hz, CH<sub>2</sub>-Ar), 2.22 (s, COCH<sub>3</sub>), 1.23 (t, J = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

B. Aus den Enantiomeren (+)-**8a** bzw. (-)-**8a**. 1) Darstellung wie unter A: DC-nachweisbare Spuren des jeweilig entgegengesetzt konfigurierten Diastereomers werden durch Flash-Chromatographie (s. bei A) abgetrennt. Ausb. 73%. 2) Darstellung wie unter A, jedoch unverzügliche Zugabe des L-Phe-Ester-HCl und auf 10 min verkürzte Rührzeit. Ausb. 64% diastereomerenreines, allerdings noch **8a**-haltiges Produkt; **8a** wird durch Ausschüteln mit 2 N-NaOH abgetrennt.

**Röntgenstrukturanalyse von (+)-10**

Kristalldaten der aus Ethanol erhaltenen farblosen, durchsichtigen Nadeln: a = 5.54 Å, b = 12.11 Å, c = 14.95 Å, β = 91.27°; monokline Raumgruppe P2<sub>1</sub> mit z = 2; d<sub>ber.</sub> = 1.26 g cm<sup>-3</sup>; d<sub>gef.</sub> = 1.28 g cm<sup>-3</sup>. Auf einem Nicolet R3m-Diffraktometer wurden 1418 unabhängige Reflexe vermessen, davon 1292 beobachtet (I ≥ 3 σ (I), Ω-scan mit 3°/min, θ<sub>max</sub> = 57°). Die Meßdaten wurden absorptionskorrigiert. Die Struktur wurde mit direkten Methoden des SHELXTL-Programmsystems<sup>11</sup> gelöst. Eine E-map mit dem besten Phasensatz zeigte bereits wesentliche Fragmente der Struktur. Die Position aller Atome ergaben sich aus Differenzfouriersynthesen. Die Wasserstofflagen wurden nicht bestimmt. Anisotrope Verfeinerungszyklen konvergierten bei R = 7.2%.

**Literatur**

28. Mitt.: E. Reimann, J. Speckbacher und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 35 (1990).
- Aus der Dissertation Th. Haßler, München 1989.
- E. Reimann und G. Bauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 517 (1984); 321, 503 (1988).
- E. Reimann und E. Hargasser, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 823 (1988).
- R. Majima und M. Kotake, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3865 (1922).
- S. Kasperek und R.A. Heacock, Can. J. Chem. 44, 2805 (1966).
- V.O. Illi, Synthesis 1979, 387.
- W.C. Hamilton, Acta Crystallogr. 18, 502 (1965).
- P.G. Jones, Acta Crystallogr. Sect. A, 40, 660 (1984).
- D.W. Engel, Acta Crystallogr. Sect. B, 28, 1496 (1972).
- G.M. Sheldrick, A Program for Crystal Structure Determination: SHELXTL Release 4.1, Göttingen 1983.