

12. Die Synthese von Azaisomeren des Triesters von PQQ: 3*H*-Pyrrolo[3,2-*f*]-, 1*H*-Pyrrolo[3,2-*h*]- und 7*H*-Pyrrolo[2,3-*h*]chinolinchinon-Derivate

von Pierre Martin* und Tammo Winkler

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

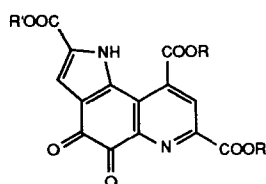
(26. VIII. 93)

The Synthesis of Azaisomers of the Triester of PQQ:

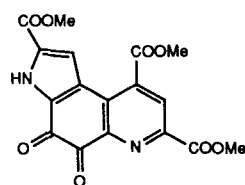
3*H*-Pyrrolo[3,2-*f*]-, 1*H*-Pyrrolo[3,2-*h*]-, and 7*H*-Pyrrolo[2,3-*h*]quinolinequinone Derivatives

We describe here the synthesis of the title compounds **3–5**, starting from highly substituted aminoindoles. The annelated pyridine rings were built up in each case with dimethyl 4-oxoglutaconate according to Corey's procedure. All three *o*-quinone derivatives **3–5** are stable compounds, comparable to PQQ-triester. The azaisomers vary in biological activity from practically inactive to strong inhibition of the α -amidating enzyme or the ornithin decarboxylase.

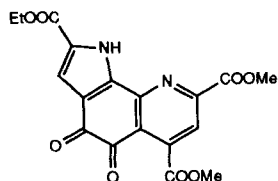
Einleitung. – Aus der vorangehenden Arbeit [1] geht die Bedeutung von **1** (PQQ, 4,5-Dihydro-4,5-dioxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]quinolin-2,7,9-tricarbonsäure) als mögliches Vitamin wie auch als Hemmer mehrerer wichtiger Enzyme hervor. Für die biologische Prüfung sind neben Derivaten von **1** selbst auch Heteroanaloge von **1** (vgl. [1]) sowie Azaisomere interessant. Im weiteren sollte die Kenntnis über deren physikalische und chemische Eigenschaften Einblick und Verständnis für die Spezifität des Cofaktors **1** und sein aussergewöhnliches katalytisches Redox-Verhalten ergeben.



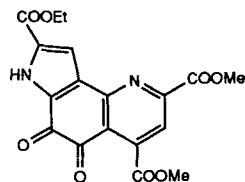
1 R = R' = H, PQQ
2 R = Me, R' = Et



3



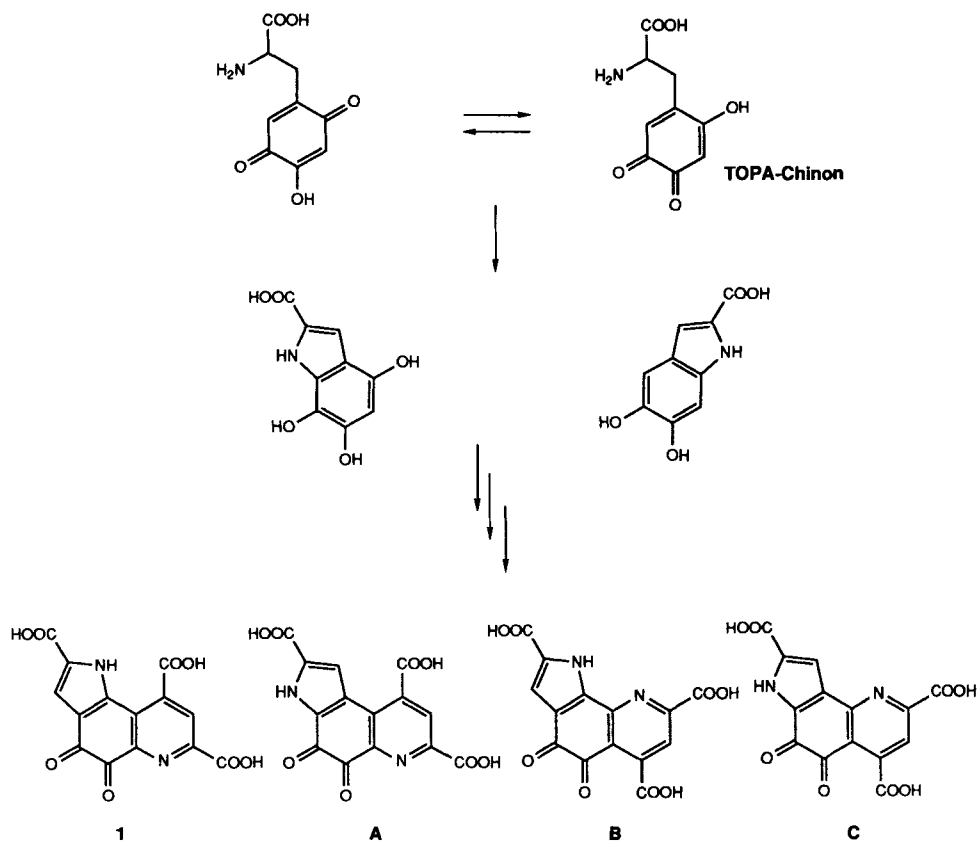
4



5

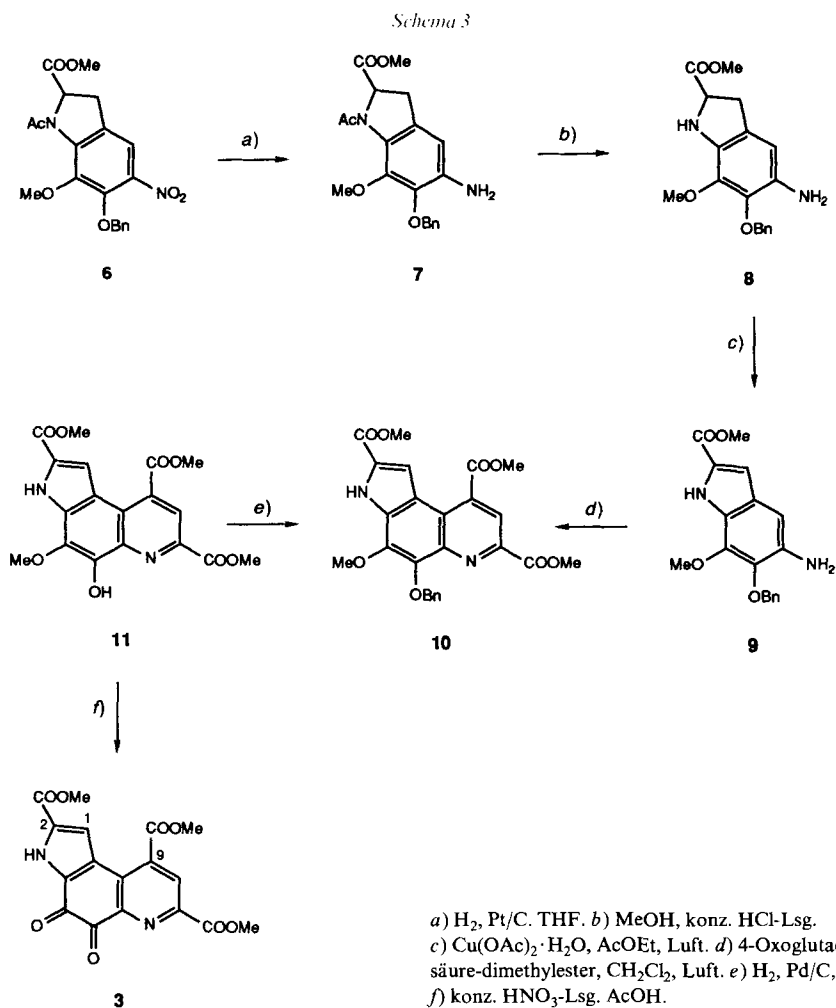
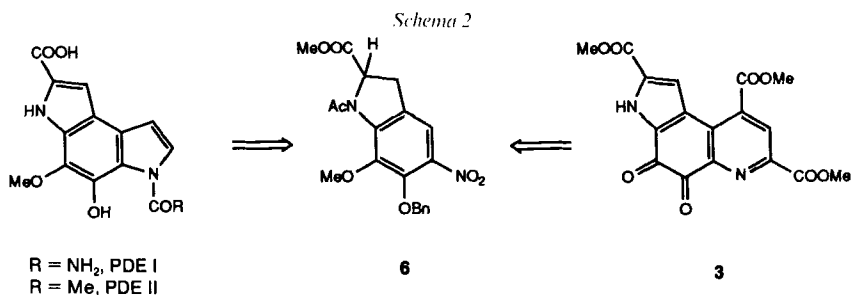
Ein dritter Grund für die Synthese von Aza-Analogen von **1** ist die Entdeckung von protein-gebundenen Chinonen (oxidiertes 6-Hydroxydopamin, TOPA-Chinon [2] und Tryptophan-tryptophylchinon, TTQ [3]), welche teilweise für protein-gebundenes **1** gehalten wurden. Es stellte sich die Frage, ob TOPA-Chinon-Derivate mögliche Vorläufer von **1** oder seine Aza-Analogen A–C (vgl. *Schema 1*) darstellen [4]. Für den Nachweis von azaisomeren PQQ-Derivaten als (un)natürliche Substrate sowie für die Vermeidung einer Verwechslung von **1** (bzw. seines Esters **2**) mit seinen Azaanalogen ist die Synthese der unbekannten 3*H*-Pyrrolo[3,2-*f*]chinolin-, 1*H*-Pyrrolo[3,2-*h*]chinolin- und 7*H*-Pyrrolo[2,3-*h*]chinolinchinon-Derivate **3–5** als Referenzsubstanzen ein erster Schritt. Für deren Synthesen wurde jeweils ein entsprechend substituiertes Aminoindol-Derivat synthetisiert, um anschliessend mit 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester (= 4-Oxopent-2-ensäure-dimethylester) den Chinolin-Ringschluss nach [5] zu den entsprechenden Pyrrolochinolin-Systemen zu vollziehen.

Schema 1



Das 3*H*-Pyrrolo[3,2-*f*]chinolin-System A: Triester 3. – Ein geeignetes Zwischenprodukt für die Synthese des Triesters **3** ist ein 5-Amino-1*H*-indol-2-carbonsäure-Derivat, das in 6- und/oder 7-Stellung ein oder zwei O-Atome trägt. In unserer Synthese [6] von

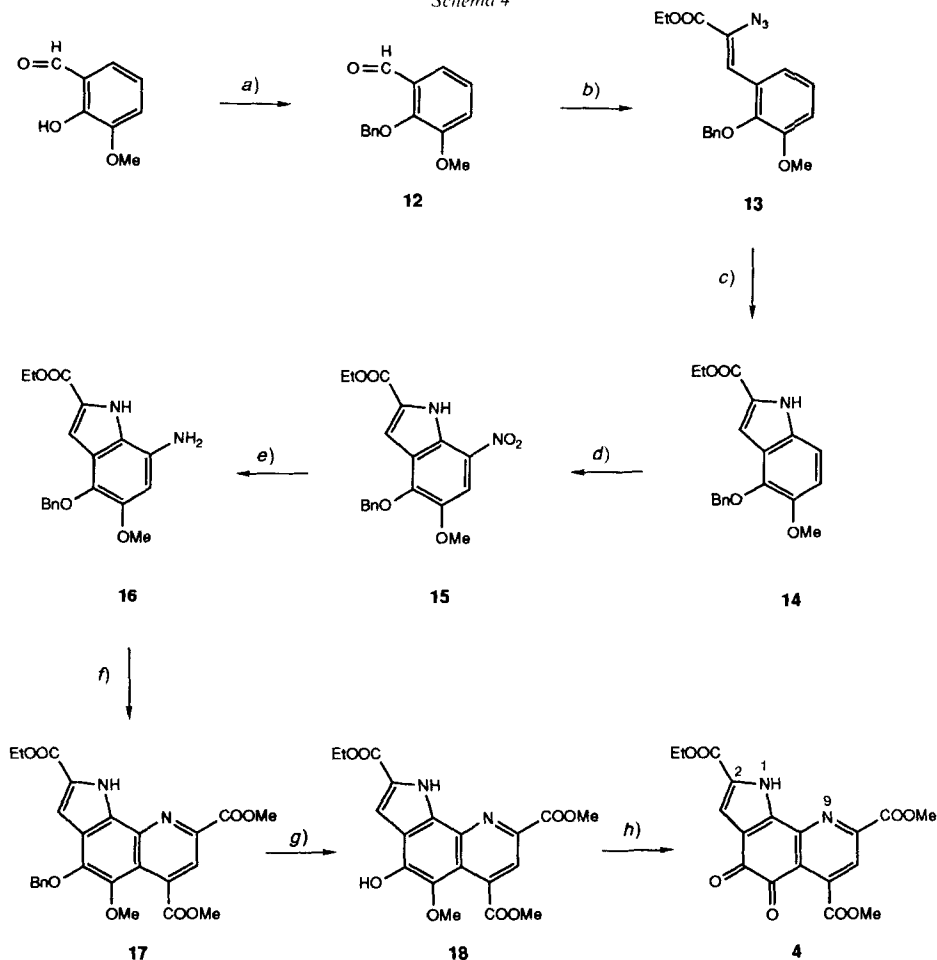
PDE I und PDE II, zwei natürlichen Phosphodiesterase-Inhibitoren, war das 2,3-Dihydro-5-nitro-1*H*-indol **6** ein Zwischenprodukt, das sich auch für die Herstellung von **3** eignen sollte (vgl. *Schema 2*).



Nach der katalytischen Reduktion von **6** mit Pt/C wurde das Aminodihydroindol **7** mit MeOH/HCl desacetyliert (\rightarrow **8**) und anschliessend mit Luft in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ zum entsprechenden Indol **9** oxidiert (Schema 3). Die nachfolgende Annelierung mit 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester lieferte in 48% Ausbeute den Tricyclus **10**. Die hydrogenolytische Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe mit Pd/C und die anschliessende Oxidation von **11** mit HNO_3 in AcOH lieferte den orangen chinoiden Triester **3** in hoher Ausbeute.

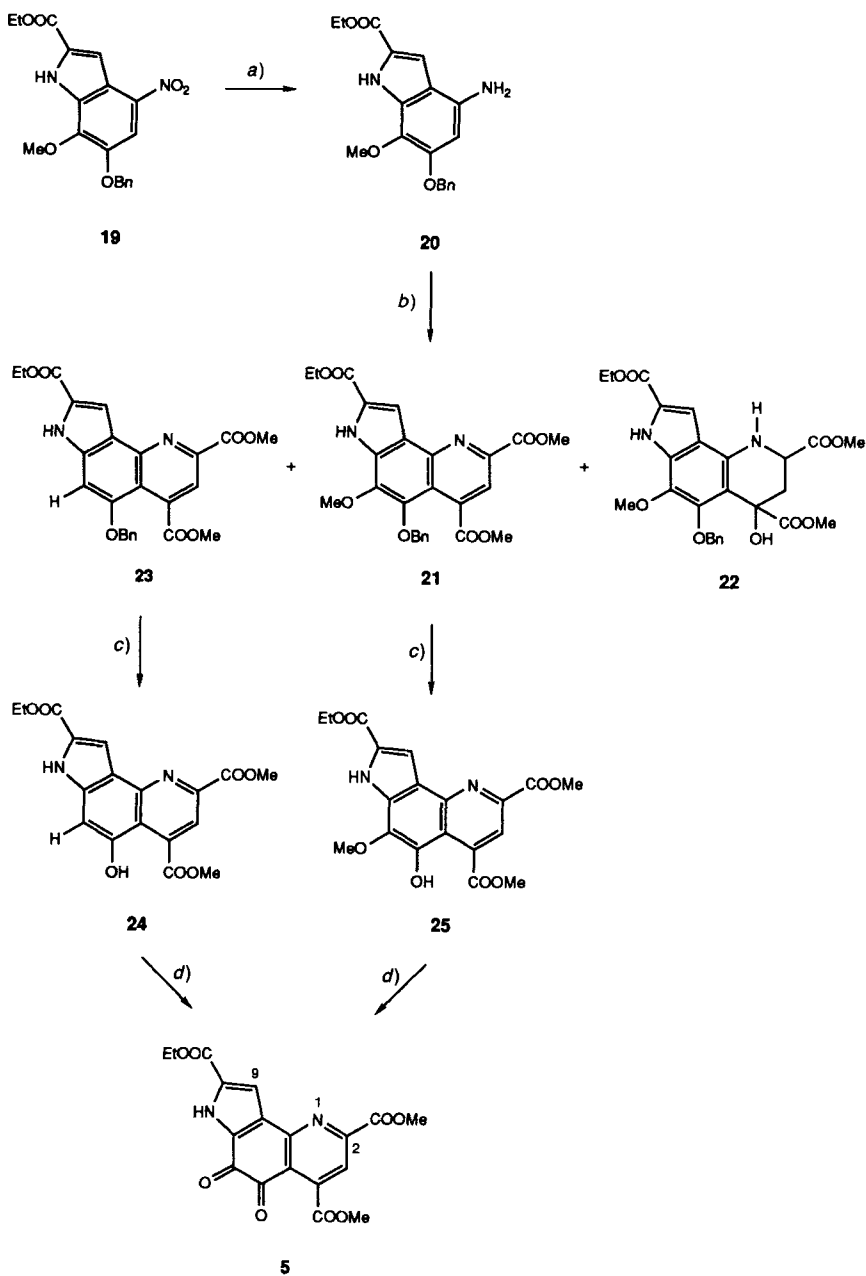
Das 1H-Pyrrolo[3,2-h]chinolin-System B: Triester 4. – Für die Synthese des Grundgerüsts **B** mit den *ortho*-ständigen N-Atomen wäre ein 7-Amino-1H-indol-2-carbonsäure-Derivat mit 2 O-Funktionen in 4- und 5-Position ein ideales Zwischenprodukt.

Schema 4



a) BnBr , K_2CO_3 , DMF, 70° . b) 2-Azidoessigsäure-ethylester, EtOH, NaOEt, 10° . c) Xylol, 130° . d) HNO_3 (100%), AcOH. e) H_2 , Pt/C, THF. f) 1. 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester, CH_2Cl_2 ; 2. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, HCl-Gas, Luft, CH_2Cl_2 . g) H_2 , Pd/C, THF. h) HNO_3 (100%), AcOH.

Schema 5



a) H_2 , Pt/C, THF. *b*) 1. 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester, CH_2Cl_2 ; 2. HCl, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, Luft. *c*) H_2 , Pd/C, THF. *d*) Ammonium-cer(IV)-nitrat, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$.

Dazu wurde das *O*-Benzyl-Derivat **12** von *o*-Vanillin (= 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd) mit 2-Azidoessigester umgesetzt. Der Azidozimtsäureester **13** liess sich darauf in kochendem Xylol zum Indol-Derivat **14** cyclisieren, das mit konz. HNO₃ in AcOH in mässigen Ausbeuten (38%) das gesuchte 7-Nitroindol **15** lieferte. Die katalytische Hydrierung über Pt/C (unter Erhalt der BnO-Gruppe) ergab das nicht sehr stabile 7-Amino-Derivat **16**, welches umgehend mit dem 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester umgesetzt wurde. Das intermediär auftretende, primäre Annelierungsprodukt wurde für die H₂O-Abspaltung mit gasförmigem HCl behandelt. Anschliessendes Durchblasen von Luft in Gegenwart von Cu(OAc)₂ erbrachte über die 3 Stufen in ca. 60% Ausbeute das tricyclische, aromatische Grundsystem **17**. Die Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe (→ **18**) und die nachfolgende Oxidation mit HNO₃ zum chinoiden Triester **4** erfolgten ohne Probleme und in guten Ausbeuten.

Das 7*H*-Pyrrolo[2,3-*h*]chinolin-System C: Triester 5. – Auch für dieses Azaanaloge von PQQ-Triester **2** wurde dasselbe Synthese-Konzept wie für die Analogen **A** und **B** gewählt. Das Dihydronitroindol **6** (s. *Schema 3*) wurde durch Nitrierung des entsprechenden Dihydroindols erhalten [6]. Wird statt dessen das entsprechende Indol nitriert, tritt die NO₂-Gruppe in 7(statt 6)-Stellung ein (→ **19**) [6]. Die Reduktion von **19** lieferte das Aminoindol **20**, welches mit 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester umgesetzt und dann wie oben mit gasförmigem HCl und Luft nachbehandelt wurde (*Schema 5*). Neben dem erwarteten primären Annelierungsnebenprodukt **22** trat hier interessanterweise das aromatisierte **23** auf, dem die MeO-Gruppe fehlt. Offensichtlich wurde nach der H₂O-Abspaltung in **22** das Dihydrochinolin durch Austritt von MeOH aromatisiert. Die beiden Heteroaromaten **21** und **23** wurden getrennt oder im Gemisch zu **24** bzw. **25** debenzyliert und darauf zum chinoiden Triester **5** oxidiert.

Eigenschaften der Azaisomeren 3–5. – In den ¹³C-NMR-Spektren fallen die Hochfeldverschiebungen der dem Pyrrol-Ring benachbarten Carbonyl-C-Atome (in der *Tab.* mit 'C(4)' bezeichnet) gegenüber BQQ-Diester (Benzo-Analogs: 9,10-Dihydro-9,10-dioxobenzof]chinolin-2,4-dicarbonsäure-dimethylester [7]) auf. Diese Hochfeldverschiebung ist stärker für ein C=O in α-Position zum Pyrrol-N-Atom (s. **3** und **5**) als für ein

Tabelle. Vergleich der physikalischen Eigenschaften der Azaisomeren 3–5 mit PQQ-Triester 2

		2	3	4	5	BQQ-Diester ^{a)} [6]
¹³ C-NMR ((D ₆)DMSO):	'C(4)' ^{b)}	173,2	169,1	172,7	168,1	177,9
δ [ppm]	'C(5)' ^{b)}	177,0	176,7	178,5	178,1	176,5
IR (KBr): chinoide $\tilde{\nu}$ (CO)						
[cm ⁻¹]		1675	1685	1685	1670	1692
UV (4 · 10 ⁻⁵ M, DMSO):		260	264	279	270	267 ^{c)}
λ_{max} [nm]		308	286	310	313	306 ^{c)}
		362	354	338	360	
red./ox. Potential	red.	–350	–150	–320	–260	
(vs. SCE) [mV]	ox.	–110	–120	–230	–170	

^{a)} Benzo-Analogs: 9,10-Dihydro-9,10-dioxobenzof]chinolin-2,4-dicarbonsäure-dimethylester; in *Tab.* Numerierung analog **2**. ^{b)} Die z.T. willkürliche Numerierung 'C(4)' und 'C(5)' bezeichnet die Carbonyl-C-Atome nächst dem Pyrrol-Ring bzw. nächst dem Pyridin-Ring. ^{c)} In MeCN. ^{d)} Redoxpotentiale der 1. Stufe, gemessen in 0,1 M (Bu₄N)ClO₄ in 20% DMF/MeOH an der stationären Glas-Kohlenstoff-Scheibenelektrode.

C=O in β -Position (s. **2** und **4**), wie dies auch für einfache Pyrrole beobachtet wird [8]. Die Hochfeldverschiebung kann durch Resonanzbeteiligung zwischen dem Pyrrol-N-Atom und der CO-Funktion erklärt werden [8]. Der gleiche Grund dürfte für die geringe Verschiebung der CO-Streckschwingung in den IR-Spektren verantwortlich sein. Dadurch wird die dem Pyridin-Teil benachbarte CO-Gruppe ('C(5)') die elektrophilere¹⁾.

Die UV-Spektren aller Isomeren sind ähnlich untereinander, insbesondere sind die λ_{\max} von **3** und **5** gegenüber denen von PQQ-Triester **2** nur sehr leicht verschoben. Für eine sichere Unterscheidung der Azaisomeren **3–5** (bzw. A–C) von **2** (bzw. **1**) ist eine weitere Umwandlung ihrer Chinon-Einheit (z. B. nach [9]) oder eine HPLC-Analyse mittels elektrochemischer Detektion¹⁾ notwendig.

Die in der *Tabelle* angegebenen, aus den cyclischen Voltammogrammen entnommenen Redox-Potentiale entsprechen der ersten Stufe Chinon→Semichinon-Anion. Alle Derivate **2–5** verhalten sich über die zehn gemessenen Cyclen völlig reversibel.

Wie zu erwarten war, zeigen die Isomeren **2–5** unterschiedliche biologische Eigenschaften (Publikation in Vorbereitung). Triester **5**, in dem beide N-Atome und zwei der drei Ester-Gruppen gegenüber PQQ-Triester **2** anders angeordnet sind, zeigt von den Isomeren **3–5** die interessantesten Eigenschaften: eine potente Hemmung des ' α -amida-tin'-Enzyms²⁾ und eine irreversible Hemmung der Ornithindecaboxylase.

Zusammenfassung. – Für die Synthese der drei zu PQQ-Triester **2** azaisomeren Triester **3–5** wurden hochsubstituierte Aminoindol-Derivate mit zwei richtig positionierten O-Gruppen (den späteren *o*-Chinon-O-Atomen) als Zwischenprodukte hergestellt, und mit 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester wurde darauf nach der Methode von *Corey* [5] die Annelierung des Pyridin-Teils durchgeführt. Nach Entschützen der einen phenolischen Gruppe führte die Oxidation in allen Fällen problemlos zu den stabilen, orangen chinoiden Tricyclen.

Inwieweit die Azaisomeren A–C von TOPA-Chinon abgeleitete Naturstoffe sind und welche biologischen Funktionen sie allenfalls erfüllen, ist nach wie vor offen. Die Herstellung und Charakterisierung der Isomeren **3–5** als Referenzsubstanzen ist ein erster Schritt für die Beantwortung dieser Frage.

Den Herren Drs. *J.* und *J.P. Bersier* sei für die Aufnahme und Auswertung der Voltammogramme, den Herren Drs. *M. Streiff*, *H. Mett* und *A. Jeng* für die Bereitstellung der 'bioessays' und dem 'screening' von PQQ-Analogen gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [6].

1-Acetyl-5-amino-6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-methylester (**7**). Die Lsg. aus 10 g (25 mmol) **6** [6] und 100 ml THF wird über 0,5 g 5% Pt/C bei RT. und Normaldruck 6 h hydriert (H_2 -Aufnahme 101%). Das Gemisch wird filtriert, der Katalysator mit THF gewaschen, die vereinigte THF-Lsg. eingedampft und der schmierige Rückstand mit Et_2O digeriert: 7,74 g (84%) **7**. Schmp. 138°. IR ($CHCl_3$): 3470 und 3380 (NH_2), 1750 (CO), 1645 (CO). 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 2,30 (s, Me); 2,95 (dd, $J = 16, 1$, H–C(3)); 3,38

¹⁾ Nucleophile Additionen an die isomeren PQQ-Triester **3–5** verlaufen regiospezifisch über 'C(5)'. Eine Publikation über die Chemie und das elektrochemische Verhalten obiger PQQ-Analoga ist in Vorbereitung.

²⁾ Im Gegensatz zu PQQ-Trisäure **1** und seinen Derivaten, die für die Aktivierung dieses Enzymes stimulierende Eigenschaften besitzen sollen [10].

(*dd*, $J = 10, 16$, H–C(3)); 3,70 (*s*, Me); 3,82 (*br. s*, NH₂); 3,85 (*s*, Me); 5,05 (*AB*, $J = 12$, PhCH₂); 5,38 (*dd*, $J = 10, 1$, H–C(2)); 6,38 (*s*, H–C(4)); 7,3–7,5 (*m*, 5 H). MS: 370 (M^+), 237,91.

5-Amino-6-(benzyloxy)-2,3-dihydro-7-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-methylester (8). Zur Suspension von 4,8 g (13 mmol) **7** in 100 ml MeOH werden 2 ml konz. HCl-Lsg. gegeben. Die entstehende Lsg. wird total 23 h bei 50° gerührt, wobei nach 4 h 5 ml HCl und nach 9 h weitere 5 ml HCl zugegeben werden. Die Lsg. wird auf H₂O gegossen, mit Et₃N alkalisch gestellt und mit AcOEt ausgezogen. Der Extrakt wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 4,0 g (94%) **8**. Braunes Öl, welches beim Stehen langsam kristallisiert. Schmp. 81°. IR (CHCl₃): 3460 und 3370 (NH, NH₂), 1740 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,27 (*m*, 2 H–C(3)); 3,76 (*s*, Me); 3,90 (*s*, Me); 4,34 (*m*, H–C(2)); 4,99 (*s*, CH₂); 6,34 (*s*, H–C(4)); 7,3–7,5 (*m*, 5 H). MS: 328 (M^+), 237,91.

5-Amino-6-(benzyloxy)-7-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-methylester (9). Durch ein Gemisch aus 3,75 g (11,4 mmol) **8**, 60 mg Cu(OAc)₂·H₂O und 40 ml AcOEt wird bei RT. 3 h Luft durchgeblasen. Das Gemisch wird mit AcOEt verdünnt, die Lsg. mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, der Rückstand in Toluol/AcOEt 1:1 aufgenommen und über eine Fritte mit Kieselgel filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 2,44 g (65%) **9**. Schmp. 153–154°. IR (CHCl₃): 3460 und 3360 (NH, NH₂), 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,60 (*br. s*, NH₂); 3,91 (*s*, Me); 4,04 (*s*, Me); 5,07 (*s*, CH₂); 6,72 (*s*, H–C(4)); 7,02 (*d*, $J = 1,5$, H–C(3)); 7,3–7,5 (*m*, 5 H); 8,85 (*br. s*, NH). MS: 326 (M^+), 235, 203, 91.

5-(Benzyloxy)-4-methoxy-3H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (10). Eine Lsg. von 1,96 g (6 mmol) **9**, 1,55 g (9 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester und 20 ml CH₂Cl₂ wird 2 h bei RT. gerührt, dann wird 22 h Luft eingeblasen (unter gelegentlichem Erneuern des mitgerissenen CH₂Cl₂). Die Suspension wird mit AcOEt auf 50 ml verdünnt. Geringe Mengen an Unlöslichem werden abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand in Toluol/AcOEt 4:1 digeriert: 1,39 g (48%) **10**. Schmp. 194–195°. IR (CHCl₃): 3450 (NH), 1725 (CO), 1710 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,99 (*s*, Me); 4,11 (*s*, Me); 4,16 (*s*, Me); 4,30 (*s*, Me); 4,85 (*s*, CH₂); 7,3–7,45 (*m*, 3 H); 7,60 (*d*, $J = 2$, H–C(1)); 7,62 (*m*, 2 H); 8,37 (*s*, H–C(8)); 9,65 (*br. s*, NH). MS: 478 (M^+), 463, 387, 91.

5-Hydroxy-4-methoxy-3H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (11). Eine Lsg. aus 1,36 g (2,8 mmol) **10** und 80 ml THF wird über 140 mg 5% Pd/C 14 h hydriert (RT., Normaldruck; H₂-Aufnahme 103%). Das Gemisch wird filtriert, die klare Lsg. eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 0,97 g (88%) gelbes **11**. Schmp. 247–248°. IR (CHCl₃): 3450 (NH), 3030 (OH), 1735 (CO), 1710 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃ + 2 Tropfen (D₆)DMSO): 3,90 (*s*, Me); 4,01 (*s*, Me); 4,09 (*s*, Me); 4,22 (*s*, Me); 7,50 (*d*, $J = 1,5$, H–C(1)); 8,28 (*s*, H–C(8)); 8,55 (*br. s*, NH). MS: 388 (M^+).

4,5-Dihydro-4,5-dioxo-3H-pyrrolo[3,2-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (3). Zur Suspension von 0,95 g (2,4 mmol) **11** in 10 ml AcOH werden bei 15° 160 mg HNO₃ (100%) getropft, danach wird 3 h weitergerührt. Die jetzt orange Suspension wird abgenutscht, mit H₂O und viel Toluol/AcOEt 1:1 gewaschen und getrocknet (50°/HV.): 0,84 g (92%) oranges **3**. Schmp. > 250°. UV (DMSO): 264 (19600), 286 (21700), 354 (11160). IR (KBr): 1730 (CO), 1685 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,85 (*s*, Me); 3,92 (*s*, Me); 4,02 (*s*, Me); 6,84 (*s*, H–C(1)); 8,28 (*s*, H–C(8)); 13,85 (*br. s*, NH). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 176,7 (*s*, C(5)); 169,1 (*d*, $J = 1$, C(4)); 167,0 (*quint.*, CO–C(9)); 163,9 (*dq*, CO–C(7)); 159,7 (*qd*, CO–C(2)); 147,4, 144,9 (2*s*, C(5a), C(7)); 137,4 (*s*, C(9)); 132,6 (*d*, C(3a)); 129,7 (*d*, C(2)); 128,1 (*dd*, C(9a)); 126,0 (*d*, C(8)); 123,2 (*br. d*, C(9b)); 112,5 (*br. d*, $J = 178$, C(1)); 53,6 (*q*, MeO); 52,7 (*q*, MeO); 52,2 (*q*, MeO). MS: 272 (M^+), 274 ($[M + 2H]^+$).

2-(Benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyd (12). 100 g (0,657 mol) *o*-Vanillin, 147,6 g gemahlenem K₂CO₃, 1,2 g KI und 1,21 DMF werden bei 70° innert 35 min 149,1 g (0,872 mol) Benzylbromid getropft. Dann wird 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf 2 l Eis/H₂O gegossen, NaCl (50 g) zugesetzt und gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit viel H₂O gewaschen und i. HV. bei RT. getrocknet: 152,0 g (96%) **12**. Schmp. 44–45°. IR (CHCl₃): 1690 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,96 (*s*, MeO); 5,18 (*s*, CH₂O); 7,1–7,4 (*m*, 8 H); 10,23 (*s*, CH=O). MS: 242 (M^+), 213,91.

Ethyl-2-azido-3-(2'-(benzyloxy)-3'-methoxyphenyl)prop-2-enoat (13). Zu einer Lsg. von 6,24 g (0,271 mol) Na in 500 ml EtOH wird ein Gemisch aus 65,7 g (0,271 mol) **12** und 140,0 g (1,084 mol) 2-Azidoessigester derart getropft, dass 10° nicht überschritten werden (*ca.* 50 min). Nach 1 weiteren h Rühren bei 10° wird das Gemisch auf Eis gegossen und gerührt. Der klebrige Niederschlag wird abfiltriert und in Et₂O aufgenommen und die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 136,4 g oranges, halbkristallines Öl, welches mit kaltem EtOH zur Kristallisation gebracht wird. Man erhält 57,55 g (60%) **13**. Schmp. 71–72°. IR (CHCl₃): 2115 (N₃), 1710 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,37 (*t*, $J = 7,5$, Me); 3,92 (*s*, Me); 4,31 (*q*, $J = 7,5$, CH₂); 5,00 (*s*, CH₂); 6,94 (*dd*, H–C(4')); 7,11 (*m*, H–C(5')); 7,32 (*s*, H–C(3)); 7,35–7,5 (*m*, 5 H); 7,77 (*dd*, H–C(6')). MS: 353 (M^+), 91.

4-(Benzyloxy)-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester (14). Zu 400 ml unter Rückfluss kochendem Xylol wird eine Lsg. aus 45,7 g (0,129 mol) **13** in 170 ml Xylol getropft (35 min) und dann noch 45 min

weitergeköcht. Die gelbe Lsg. wird eingedampft und das gelbe Öl mit kaltem Et₂O digeriert: 23,3 g (55%) weisses **14**. Schmp. 100–102°. IR (CHCl₃): 3465 (NH), 1705 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,42 (*t*, *J* = 7, Me); 3,89 (*s*, Me); 4,39 (*q*, *J* = 7, CH₂); 5,27 (*s*, CH₂); 7,09 (*s*, H–C(6), H–C(7)); 7,24 (*d*, *J* = 1, H–C(3)); 7,35–7,55 (*m*, 5 H); 8,87 (*br. s.*, NH). MS: 325 (*M*⁺), 91.

4-(Benzyloxy)-5-methoxy-7-nitro-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester (15). Zu einer Lsg. von 16,0 g (49,2 mmol) **14** in 160 ml AcOH werden innert 8 min bei 15° 3,1 g (49,2 mmol) HNO₃ (100%) in 10 ml AcOH getropft. Dann wird das schwarze Gemisch 2 h bei RT. weitergerührt, auf H₂O/Eis gegossen und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Toluol/AcOEt 4:1): 6,93 g (38%) gelbes **15**. Schmp. 113–114°. IR (CHCl₃): 3455 (NH), 1715 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,45 (*t*, *J* = 7, Me); 3,97 (*s*, Me); 4,42 (*q*, *J* = 7, CH₂); 5,50 (*s*, CH₂); 7,3–7,5 (*m*, 6 H); 8,00 (*s*, H–C(6)); 10,2 (*br. s.*, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 160,6 (CO); 149,6 (*dm*, C(4)); 143,9 (*quint.*, C(5)); 136,7 (C(1')); 129,8 (C(7)); 128,6 (C(3'), C(5')); 128,4 (C(4')); 128,1 (*ddd*, C(7a)); 128,0 (C(2'), C(6')); 126,9 (C(2)); 123,5 (*dd*, C(3a)); 110,5 (*d*, C(6)); 107,3 (*dd*, C(3)); 75,2 (PhCH₂O); 61,6 (MeCH₂O); 57,6 (MeO); 14,4 (MeCH₂O). MS: 370 (*M*⁺), 91.

7-Amino-4-(benzyloxy)-5-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester (16). Eine Lsg. von 6,9 g (18,6 mmol) **15** in 70 ml THF wird über 0,35 g 5% Pt/C hydriert (3 h, H₂-Aufnahme 102%). Das Gemisch wird filtriert und eingedampft und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Toluol/AcOEt 1:1): 3,42 g (54%) **16**, das sich bei längerem Stehen unter Zersetzung verflüssigt. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,44 (*t*, *J* = 7, Me); 3,86 (*s*, Me); 4,0 (*br. s.*, NH₂); 4,40 (*q*, *J* = 7, CH₂); 5,12 (*s*, CH₂); 6,46 (*s*, H–C(6)); 7,20 (*d*, *J* = 1,5, H–C(3)); 7,3–7,55 (*m*, 5 H); 9,3 (*br. s.*, NH). MS: 340 (*M*⁺), 249, 203, 91.

4-(Benzyloxy)-5-methoxy-1H-pyrrolo[3,2-*h*]chinolin-2,6,8-tricarbonsäure-(2-ethyl-6,8-dimethylester) (17). Ein Gemisch aus 3,40 g (10 mmol) **16**, 2,60 g (15 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester und 35 ml CH₂Cl₂ wird 20 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 0,1 g Cu(OAc)₂·H₂O wird 2 min HCl-Gas eingeblasen und unter weiterem Rühren 24 h Luft durchgeleitet. Die Lsg. wird mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in AcOEt digeriert: 2,78 g (57%) **17**. Schmp. 173–175°. IR (KBr): 3440 (NH), 1750 (CO), 1730 (CO), 1710 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,46 (*t*, *J* = 7,5, Me); 3,92 (*s*, Me); 4,05 (*s*, Me); 4,09 (*s*, Me); 4,46 (*q*, *J* = 7,5, CH₂); 5,40 (*s*, CH₂); 7,35–7,55 (*m*, 6 H); 8,13 (*s*, H–C(7)); 10,75 (*br. s.*, NH). MS: 492 (*M*⁺), 401, 91.

4-Hydroxy-5-methoxy-1H-pyrrolo[3,2-*h*]chinolin-2,6,8-tricarbonsäure-(2-ethyl-6,8-dimethylester) (18). Die Lsg. aus 2,95 g (6 mmol) **17** in 60 ml THF wird über 0,3 g 5% Pd/C bei RT. und Normaldruck hydriert (20 min; H₂-Aufnahme 102%). Das Gemisch wird filtriert und eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 2,0 g (83%) **18**. Schmp. 187–188°. IR (CHCl₃): 1730 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,43 (*t*, *J* = 7, Me); 3,75 (*s*, Me); 4,03 (*s*, Me); 4,06 (*s*, Me); 4,45 (*q*, *J* = 7, CH₂); 7,02 (*br. s.*, OH); 7,56 (*d*, *J* = 2, H–C(3)); 8,13 (*s*, H–C(7)); 11,0 (*br. s.*, NH). MS: 402 (*M*⁺), 387, 355, 309.

4,5-Dihydro-4,5-dioxo-1H-pyrrolo[3,2-*h*]chinolin-2,6,8-tricarbonsäure-(2-ethyl-6,8-dimethylester) (4). Zur Suspension von 1,0 g (2,5 mmol) **18** in 30 ml AcOH werden bei RT. unter Rühren 0,16 g (2,5 mmol) HNO₃ (100%) getropft (→Lsg., nach 30 min Niederschlag). Nach 5 weiteren h wird der Niederschlag abfiltriert, mit H₂O gewaschen und i. HV. bei 50° getrocknet: 0,75 g (78%) gelbes **4**. Schmp. 165° (Zers.). UV (DMSO): 279 (26820), 310 (15620), 338 (sh). IR (KBr): 1750 (CO), 1720 (CO), 1710 (CO), 1685 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 1,32 (*t*, *J* = 7,5, Me); 3,90 (*s*, Me); 3,97 (*s*, Me); 4,30 (*q*, *J* = 7, CH₂); 7,14 (*s*, H–C(3)); 7,93 (*s*, H–C(7)). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 178,5 (*s*, C(5)); 172,7 (*s*, C(4)); 166,7 (CO–C(6)); 163,7 (CO–C(8)); 159,6 (CO–C(2)); 150,6 148,4 (2*s*, C(8), C(9a)); 142,8 (*s*, C(6)); 138,4 (*d*, C(9b)); 128,1, 124,8 (2*d*, C(5a), C(2)); 123,6 (*d*, *J* = 3, C(3a)); 121,7 (*d*, *J* = 173, C(7)); 114,5 (*d*, *J* = 179, C(3)); 60,7 (CH₂O); 53,1 (MeO); 53,0 (MeO); 14,2 (MeCH₂O). MS: 386 (*M*⁺), 371, 328, 300, 254.

4-Amino-6-(benzyloxy)-7-methoxy-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester (20). Die Lsg. von 13,5 g (36,4 mmol) **19** [6] und 190 ml THF wird bei RT. und Normaldruck über 1,4 g 5% Pt/C 1 h hydriert (H₂-Aufnahme 102%). Das Gemisch wird filtriert, der Katalysator mit THF gewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 11,61 g (94%) **20**. Schmp. 157°. IR (CHCl₃): 3460 (NH), 1705 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,41 (*t*, *J* = 7, Me); 3,90 (*s*, Me); 4,37 (*q*, *J* = 7, CH₂); 5,13 (*s*, CH₂); 6,16 (*s*, H–C(5)); 7,13 (*d*, *J* = 2, H–C(3)); 7,3–7,5 (*m*, 5 H); 8,9 (*br. s.*, NH). MS: 340 (*M*⁺), 243, 203, 91.

5-(Benzyloxy)-6-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-*h*]chinolin-2,4,8-tricarbonsäure-(8-ethyl-2,4-dimethylester) (21). Die Lsg. aus 6,10 g (17,9 mmol) **20**, 4,63 g (26,9 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester und 65 ml CH₂Cl₂ wird über das Wochenende gerührt. Gleichzeitig mit der Zugabe von 0,15 g Cu(OAc)₂ wird ein schwacher Strom HCl-Gas und viel Luft durchgeblasen. Nach 4 h wird das Gemisch mit CH₂Cl₂ auf 150 ml verdünnt, die Lsg. mit H₂O und ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand

mit Et₂O digeriert: 5,44 g **21/23** als gelbes Pulver³⁾, das chromatographiert wird (Kieselgel, Cyclohexan/Toluol 2:1): 2,75 g (31%) **21** gefolgt von 1,27 g (15%) **23**.

21: Schmp. 182°. IR (CHCl₃): 3440 (NH), 1730 (CO), 1705 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,46 (t, *J* = 7, Me); 3,57 (s, Me); 4,11 (s, Me); 4,21 (s, Me); 4,43 (q, *J* = 7, CH₂); 5,14 (s, CH₂); 7,3–7,6 (m, 5 H); 8,10 (s, H–C(3)); 8,16 (d, *J* = 1,5, H–C(9)); 9,55 (br. s, NH). MS: 492 (*M*⁺), 401, 355, 91.

5-(Benzyloxy)-7H-pyrrolo[2,3-h]chinolin-2,4,8-tricarbonsäure-(8-ethyl-2,4-dimethylester) (**23**): Schmp. 226–227°. IR (CHCl₃): 3450 (NH), 1735 (CO), 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,42 (t, *J* = 7, Me); 3,46 (s, Me); 4,39 (s, Me); 4,42 (q, *J* = 7, CH₂); 5,17 (s, CH₂); 7,10 (s, H–C(6)); 7,35–7,5 (m, 5 H); 8,05 (s, H–C(3)); 8,10 (d, *J* = 1,5, H–C(9)); 9,5 (br. s, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 169,1 (CO–C(4)); 165,5 (CO–C(2)); 162,2 (CO–C(8)); 152,0 (dt, C(5)); 146,9 (s, C(2)); 145,2 (C(9b)); 139,6 (s, C(4)); 136,8 (ddd, C(6a)); 135–128,7 (C₆H₅); 125,7 (dd, C(8)); 119,3 (ddd, C(9a)); 117,7 (d, C(3)); 115,1 (t, C(4a)); 110,2 (dd, C(9)); 96,2 (d, C(6)); 71,7 (PhCH₂O); 61,0 (MeCH₂O); 53,1, 52,2 (2 MeO); 14,4 (MeCH₂O). MS: 462 (*M*⁺), 371, 91.

Im Et₂O der Digerierung wurde 5-(Benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-4-hydroxy-6-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-h]chinolin-2,4,8-tricarbonsäure-(8-ethyl-2,4-dimethylester) (**22**) nachgewiesen (¹H-NMR). (¹H-NMR, CDCl₃): 2,52 (AB von ABX, 2 H–C(3)); 4,25 (X von ABX, H–C(2)); 5,10 (AB, PhCH₂O); 7,18, (d, *J* = 1,5, H–C(9)).

5-Hydroxy-6-methoxy-7H-pyrrolo[2,3-h]chinolin-2,4,8-tricarbonsäure-(8-ethyl-2,4-dimethylester) (**24**). Die Lsg. von 3,85 g (7,8 mmol) **21** in 40 ml THF wird 2,5 h bei RT. und Normaldruck über 0,4 g 5% Pd/C hydriert (H₂-Aufnahme 100%). Das Gemisch wird filtriert, die klare Lsg. eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 2,91 g (93%) gelb-oranges **24**. Schmp. 209–211°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,42 (t, *J* = 7, Me); 4,09 (s, Me); 4,06 (s, Me); 4,43 (q, *J* = 7, CH₂); 7,69 (s, OH); 8,12 (d, *J* = 1,5, H–C(9)); 8,46 (s, H–C(3)); 9,5 (br. s, NH). MS: 402 (*M*⁺), 370, 324, 295.

5-Hydroxy-7H-pyrrolo[2,3-h]chinolin-2,4,8-tricarbonsäure-(8-ethyl-2,4-dimethylester) (**25**). Analog obigem Versuch werden 1,18 g (2,6 mmol) **23** in 30 ml THF über 0,1 g Pd/C hydriert: 0,75 g (79%) oranges **25**. Schmp. 225–226°. ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 1,47 (t, *J* = 7, Me); 3,90 (s, Me); 3,98 (s, Me); 4,46 (q, *J* = 7, CH₂); 7,17 (d, *J* = 1,5, H–C(9)); 7,94 (s, H–C(3)); 11,0 (br. s, NH); 12,35 (s, OH). MS: 372 (*M*⁺), 340, 294, 236.

5,6-Dihydro-5,6-dioxo-7H-pyrrolo[2,3-h]chinolin-2,4,8-tricarbonsäure-(8-ethyl-2,4-dimethylester) (**5**). Zur Suspension von 10,8 g (29 mmol) **25** in 580 ml MeCN werden bei 5° innerhalb 25 min 86,4 g Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ in 116 ml H₂O getropft. Dann wird noch 1 h gerührt und auf H₂O gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert und in 1,7 l AcOEt aufgenommen (nicht lösliche Anteile werden verworfen), die Lsg. mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, und der Rückstand in Et₂O digeriert: 6,25 g (56%) **5**. Schmp. 262–263°.

Analog wird **24** zu **5** umgesetzt: 75% Ausbeute. UV (DMSO): 270 (32480), 313 (8720), 360 (sh). IR (KBr): 1725 (CO), 1700 (CO), 1670 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 1,33 (t, *J* = 7, Me); 3,91 (s, Me); 3,97 (s, Me); 4,32 (q, *J* = 7, CH₂); 7,25 (s, H–C(9)); 7,93 (s, H–C(3)); 13,7 (br. s, NH). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 178,1 (s, C(5)); 168,1 (s, C(6)); 166,9 (dq, CO–C(4)); 163,7 (dq, CO–C(2)); 159,5 (t, CO–C(8)); 152,1 (d, C(2)); 150,6 (s, C(9b)); 142,9 (s, C(4)); 132,2, 130,5 (2d, C(8), C(6a)); 129,9 (d, C(9a)); 123,9 (d, C(4a)); 120,6 (d, C(3)); 111,2 (br. d, C(9)); 61,0 (CH₂O); 53,0 (MeO); 52,9 (MeO); 14,0 (MeCH₂O). MS: 386 (*M*⁺), 300, 254, 242, 196.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Martin, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 100.
- [2] J. P. Klinman, *Curr. Biol.* **1991**, *1*, 968.
- [3] W. S. McIntire, D. E. Wemmer, A. Chistoserdov, M. E. Lindstrom, *Science* **1991**, *252*, 817.
- [4] S. M. Janes, D. Mu, D. Wemmer, A. Smith, S. Kaur, D. Maltby, A. L. Burlingame, J. P. Klinman, *Science* **1990**, *248*, 981.
- [5] E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5599.
- [6] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1554.
- [7] S. Itoh, Y. Fukui, S. Haranou, M. Ogino, M. Komatsu, Y. Oshiro, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4452.
- [8] R. J. Abraham, R. D. Lapper, K. M. Smith, J. F. Unsworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1004.
- [9] P. Martin, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1678.
- [10] G. Kreil, R. de Castiglione, Ch. Mollay, L. Gozzini, R. Perego, E. Martinelli, *Farmitalia Carlo Erba SrL*, Eur. Pat. 0409294A, 7.6.90.

³⁾ **21** und **23** können auch als Gemisch in den nächsten Stufen eingesetzt werden.