

Ekkehard Winterfeldt und Jutta Margrit Nelke

Reaktionen an Indolderivaten, XII \*)

## Indolo-indolizidone aus Mucochlorsäure

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 20. Oktober 1969)

Das Kondensationsprodukt **1** aus Mucochlorsäure (Dichlormaleinaldehydsäure) und Tryptamin läßt sich durch Umsetzung mit sekundären Aminen in cyclisierbare Substanzen überführen, die durch Behandlung mit Acetanhydrid/Pyridin in die Indolo-indolizidone **2a** und **2b** übergehen. Umwandlungen zum Beweis der Konstitution und zur Klärung der Reaktivität werden beschrieben.

Reactions with Indole Derivatives, XII \*)

### Indolo-indolizidones from Mucochloric Acid

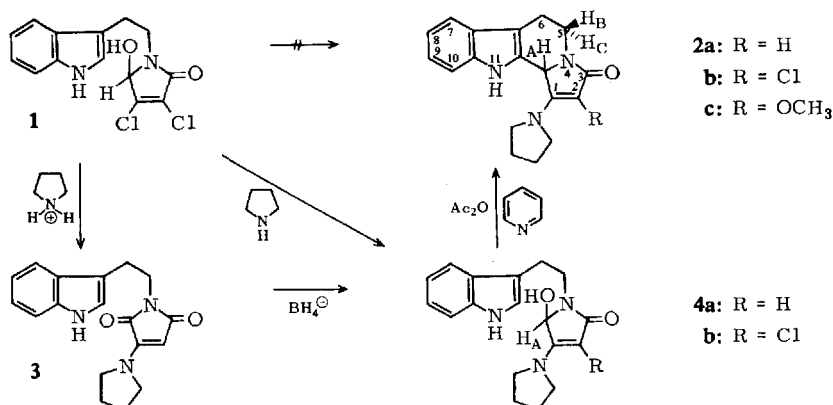
The condensation product **1** from mucochloric acid (dichloromalealdehyde acid) and tryptamine on treatment with secondary amines gives rise to intermediates that may undergo cyclization by pyridine and acetic acid anhydride to indolo-indolizidones (e. g. **2a** and **2b**). Proof of constitution and information on reactivity is gained from chemical transformations.

In einer vorangegangenen Arbeit berichteten wir über die Reaktionen der Mucochlorsäure (Dichlormaleinaldehydsäure) mit primären und sekundären Aminen<sup>1)</sup>. Da das spezielle Ziel, nämlich die direkte Cyclisierung des Kondensationsproduktes **1** aus Mucochlorsäurechlorid und Tryptamin zu Indolo-indolizidonen vom Typ **2** wegen der hohen Säurestabilität von **1** nicht zu erreichen war, haben wir uns Verbindungen zugewendet, in denen ein Chloratom durch eine Aminogruppe ersetzt ist, um auf diese Weise die Anzahl elektronegativer Substituenten im Fünfring herabzusetzen und durch gleichzeitige Einführung eines Donators die Ausbildung des für die Cyclisierung mit dem Indolkern wichtigen Kations an der Aldehydposition des Mucochlorsäure-Restes zu erleichtern.

Als besonders aussichtsreiche Vorstufen bieten sich **4a** und **4b** an. Während **4b** durch direkte nucleophile Verdrängung beim Stehenlassen von **1** in Pyrrolidin bei Raumtemperatur gebildet wird<sup>1)</sup>, kann **4a** durch selektive Boranat-Reduktion des Imids **3** erhalten werden, über dessen Bildung bei der Behandlung von **1** mit Pyrrolidin/Eisessig bereits berichtet wurde<sup>1)</sup>. Der Ausgang dieser Reduktion ist sehr stark vom Solvens abhängig. Im System Dimethylformamid/Methanol/Wasser wird

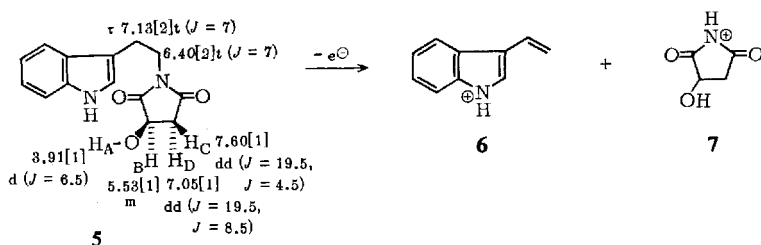
\*) XI. Mittel.: E. Winterfeldt, A. J. Gaskell, T. Korth, H. E. Radunz und M. Walkowiak, Chem. Ber. 102, 3558 (1969).

<sup>1)</sup> E. Winterfeldt und J. M. Nelke, Chem. Ber. 101, 3163 (1968).



praktisch nur **4a** isoliert, während in Methanol, Äthanol oder Gemischen dieser Alkohole mit Wasser stets im Dünnschichtchromatogramm eine zweite Substanz entdeckt wurde, die im Gegensatz zu **4a** eine deutliche Färbung mit *Schlittler*-Reagenz<sup>2)</sup> zeigte. Da diese Eigenschaft auf Basencharakter deutet, ist zu vermuten, daß in dieser Verbindung die andere, zum Aminrest  $\gamma$ -ständige Carbonylgruppe reduziert worden ist, wodurch das vinyloge Amid in ein Enamin, also eine basische Verbindung, übergeht.

Völlig anders verläuft die Reduktion von **3** mit Zink in wäßrig-methanolischer Schwefelsäure. Begleitet von einer Hydrolyse — wobei jedoch über die Reihenfolge der Schritte nichts ausgesagt werden kann — bildet sich das Hydroxy-imid **5**. Die Struktur ist aus den spektralen Daten (s. Formel) leicht herzuleiten<sup>3)</sup>.



Während im IR-Spektrum die beiden typischen Succinimid-Banden bei 1775 (schwach) und 1700/cm auftreten, sind im Kernresonanzspektrum die drei Protonen dieses Fünfringes durch die für ein solches System typischen Kopplungskonstanten<sup>4)</sup> leicht zuzuordnen. Im Massenspektrum steht eine intensive Spitze bei 143 ME, die sich durch Abspaltung des Succinimid-Restes aus dem Mol-Ion bildet ( $m^* = 79.3$ ), in guter Übereinstimmung mit der Struktur. Das Ion **7** (115 ME) tritt ebenfalls mit geringer Intensität auf.

<sup>2)</sup> E. Schlittler und J. Hohl, *Helv. chim. Acta* **35**, 29 (1952).

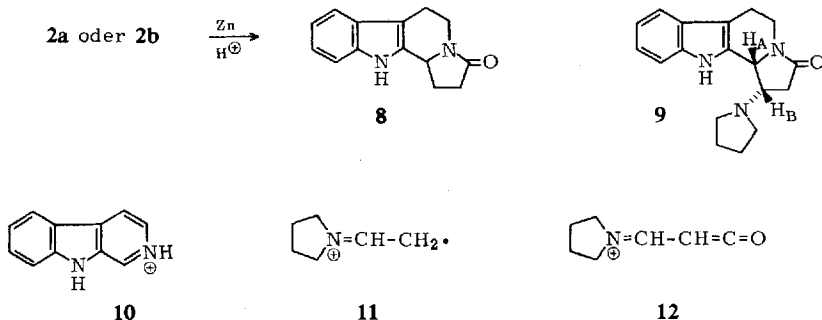
<sup>3)</sup> Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian HA 100 in Deuterodimethylsulfoxid bzw. Deuteriochloroform gemessen. Tetramethylsilan diente als innerer Standard, die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben, in Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen. Die Massenspektren wurden mit dem MS 9 bei 70 eV und 200° aufgenommen. Für diese Spektren und speziell die Hochauflösungen einiger wichtiger Spitzen danken wir Herrn Dr. D. Schumann sehr herzlich.

<sup>4)</sup> A. B. Mauger, F. Irreverre und B. Witkop, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 4975 (1965).

Durch Einwirkung von Acetanhydrid/Pyridin erhält man aus **4a** und **4b** die tetracyclischen Lactame **2a** und **2b**. Im Falle der Halogenverbindung **4b** war zur Vervollständigung der Reaktion der Zusatz einer geringen Menge Eisessig notwendig. **4a** ließ sich auch durch Behandlung mit methanolischer Schwefelsäure cyclisieren. Alle spektralen und analytischen Daten stehen in bester Übereinstimmung mit der Struktur (s. exper. Teil). Die tetracyclische Lactamstruktur geht besonders gut aus den Kernresonanzspektren hervor. Charakteristisch ist einmal das Signal für  $H_A$  ( $\tau$  4.40 bei **2a**, 4.35 bei **2b**), das durch homoallylische long range-Kopplung zu einem schmalen Triplett aufgespalten ist ( $J = 0.8$  Hz), und zum anderen das des stark entschirmten Protons  $H_B$ . Wegen der starren Geometrie erscheint dieses Proton durch die Anisotropie der Carbonylgruppe stark verschoben bei  $\tau$  5.72 (**2a**) und 5.70 (**2b**)<sup>5)</sup> als Doppeltriplett mit einer geminalen Kopplung von 12.5 Hz bei **2a** und 13.5 Hz bei **2b**.

**2a** kristallisiert aus Methanol oder Methanol/Methylenchlorid-Gemischen als Methanol-Solvat. Dieses und die solvensfreie Substanz zeigen übereinstimmende UV-Spektren und natürlich den gleichen  $R_F$ -Wert in der Dünnschichtchromatographie. Die IR-Spektren in KBr sind jedoch verschieden. Das Kristallmethanol ist im Kernresonanzspektrum sichtbar.

Zusätzlich gesichert wurde die tetracyclische Struktur durch Reduktion mit Zink in methanolischer Schwefelsäure. In beiden Fällen bildet sich das Lactam **8**, das mit einem nach *Corsano* und *Algieri*<sup>6)</sup> dargestellten Vergleichspräparat identisch ist.



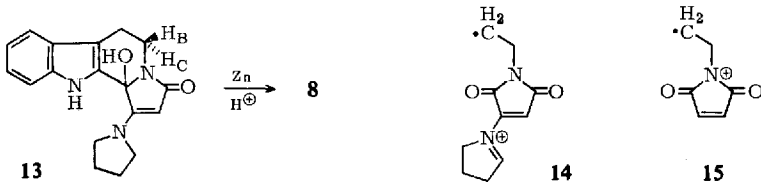
Im Falle von **2b** läßt sich jedoch aus den Mutterlaugen von **8** noch in etwa gleich großer Menge das kristalline Pyrrolidinoderivat **9** isolieren. Das Fünfringlactam erkennt man an der Carbonylbande bei 1665/cm, und im Massenspektrum werden die wichtigen Strukturelemente durch den base peak bei 97 ME (**11**) sowie zwei weitere intensive Spitzen bei 124 ME (**12**) und 169 ME (**10**) erkennbar. Außerdem tritt eine Spitze hoher Intensität bei 226 ME auf, die durch den Verlust von Pyrrolidin aus dem Mol-Ion zu verstehen ist. Aus der Tatsache, daß das Proton  $H_A$  jetzt eine zusätzliche Dublettaufspaltung von 7.5 Hz erkennen läßt (Kopplung mit  $H_B$ ), läßt sich außerdem der Schluß ziehen, daß diese Reduktion stereoselektiv abläuft und zu der in **9** angegebenen Konfiguration führt.

<sup>5)</sup> F. Bohlmann und D. Schumann, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 2435.

<sup>6)</sup> S. Corsano und S. Algieri, *Ann. Chimica (Rom)* **50**, 75 (1960), *C. A.* **55**, 27397c (1961).

Diese Reaktionen belegen die Struktur der tetracyclischen Lactame. Im folgenden wird über einige Umwandlungsmöglichkeiten dieser Substanzen berichtet.

Besonders auffällig ist die Autoxydation von **2a** zur Verbindung **13**, die sowohl im sauren als auch im basischen Medium abläuft, nämlich in Dimethylsulfoxid/Wasser mit einer katalytischen Menge Essigsäure, in Dimethylformamid unter Zusatz von Kaliumcyanid und am besten mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol.

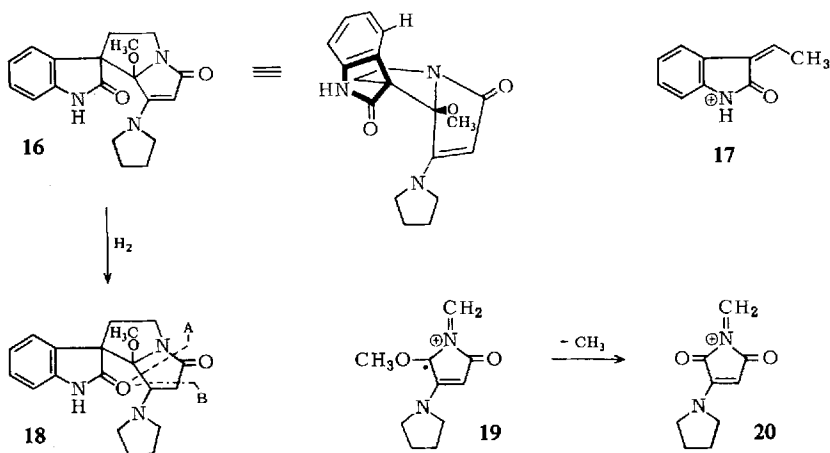


Das UV- und das Kernresonanzspektrum von **13** sind dem von **2a** äußerst ähnlich, jedoch tritt statt des typischen Signals für das Proton  $H_A$  ein mit  $D_2O$  auswaschbares Proton bei  $\tau$  2.91 [1] auf, das der OH-Gruppe zugeordnet werden kann, die sich auch im IR-Spektrum durch eine breite Bande bei  $3300/cm$  zu erkennen gibt.

Auch das Proton  $H_B$  erscheint wieder in der typischen Multiplizität bei  $\tau$  5.87 mit einer geminalen Kopplungskonstante von 12 Hz. Das hochaufgelöste Mol-Ion im Massenspektrum entspricht der Summenformel  $C_{18}H_{19}N_3O_2$ , beweist also die Aufnahme eines Sauerstoffatoms, dem daraus unter Sauerstoffabspaltung hervor gehenden base peak kann nach Hochauflösung die Summenformel  $C_{18}H_{19}N_3O$  zugewiesen werden. Die weitere Fragmentierung führt unter CO-Abspaltung zu einer Spitze bei 265 ME und unter Abspaltung des Pyrrolidinringes zu 223 ME. Weitere intensive Spitzen bei 192 (**14**) und 124 ME (**15**) stehen in guter Übereinstimmung mit der Struktur. Erwartungsgemäß wird auch diese Substanz mit Zink und Säure rasch zum Lactam **8** reduziert.

Ein völlig anderes Produkt gewinnt man jedoch, wenn man die Verbindung **2a** mit Natriummethylat in Methanol unter Rückfluß kocht. Nach 5 Stdn. zeigt die dünn-schichtchromatographische Analyse das völlige Verschwinden des Ausgangsmaterials und das Auftreten eines etwas polarenen Reaktionsproduktes, das nach dem Aufarbeiten in hoher Ausbeute kristallisiert. Die Summenformel  $C_{19}H_{21}N_3O_3$  geht aus dem hochaufgelösten Mol-Ion im Massenspektrum hervor und deutet auf Oxydation unter gleichzeitiger Aufnahme von Methanol. Diese Annahme wird durch ein im Kernresonanzspektrum auftretendes scharfes Singulett bei  $\tau$  6.68 [3] bestätigt.

Das UV-Spektrum — geprägt durch das vinyloge Harnstoff-System — zeigt nur eine geringfügige Verschiebung der langwelligen Bande, die bei **2a** bei 290 m $\mu$  auftritt, woraus man schließen kann, daß dieses System nicht verändert worden ist. Ein als Singulett auftretendes olefinisches Proton ( $\tau$  5.65) sowie zwei IR-Banden bei 1590 und 1660/cm belegen ebenfalls dieses Strukturelement. Wichtig ist jedoch eine neue intensive IR-Bande bei 1715/cm. Eine solche Absorption kann durch verschiedene Gruppen hervorgerufen werden, aber das Massenspektrum der Verbindung beweist, daß es sich nur um ein Oxindol-System handeln kann. Es tritt nämlich deutlich das Schlüsselfragment bei 159 ME (**17**) auf. Diese Daten legen die Struktur **16** nahe, die durch die folgenden Fakten bewiesen wird.



Der zu erwartende, durch Elektronenstoß induzierte Zerfall unter Abspaltung von  $\cdot\text{CH}_3$  bzw.  $\cdot\text{OCH}_3$  wird beobachtet und führt zu Spitzen bei 324 bzw. 308 ME, außerdem geht der base peak bei 179 ME (**20**) aus einem ebenfalls intensiven und für derartige Oxindolderivate charakteristischen Fragment bei 194 ME (**19**) unter Abspaltung von  $\cdot\text{CH}_3$  hervor ( $m^* = 165$ ), womit gezeigt ist, daß die  $\text{OCH}_3$ -Gruppe am 5-Ring-Lactam sitzt.

Als letztes Kriterium wird das UV-Spektrum der durch Hydrierung von **16** mit Platinoxid in Eisessig darstellbaren Base **18** gewertet. Mit Maxima bei 282 und 252  $\text{m}\mu$  zeigt es den für Oxindole typischen Kurvenverlauf. Auch das Massenspektrum dieser Verbindung liefert wichtige Strukturbeweise. Da das Stickstoffatom im Pyrrolidinring jetzt eindeutig basischen Charakter hat, ist das Fragmentierungsschema von **18** entsprechend abgewandelt. Primär wird jetzt das Elektron hier abgelöst, und die wichtigen Fragmentierungen werden durch diesen Prozeß ausgelöst. Durch Verlust von Formaldehyd aus dem Mol-Ion ( $m^* = 263.6$ ) bildet sich zwar ein Fragment bei 311 ME, während Methanolverlust zur Spitze bei 309 ME führt. Abgesehen von einer kleinen Spitze bei 326 ME ( $\text{M}^{\oplus} - \text{CH}_3$ ), treten jedoch in dieser Region keine bedeutenden Fragmente auf. Erst bei sehr viel kleineren Massenzahlen erscheint dann mit hoher Intensität das wichtige Schlüsselfragment bei 124 ME (**12**) (N- $\beta$ -, Carbonyl- $\alpha$ -Spaltung bei A) und der base-peak bei 97 ME (**11**) (N- $\beta$ -, Carbonyl- $\alpha$ -Spaltung bei B).

Verbindliche Aussagen zum Mechanismus dieser unerwarteten Reaktion zu machen, fällt zur Zeit noch schwer, sicher ist jedenfalls, daß das Autoxydationsprodukt **13** keine Zwischenstufe ist, da es auch nach längerem Erhitzen mit einer entsprechenden Alkoholatlösung unverändert zurückgewonnen wird. Weitere Experimente zur Klärung dieser Frage werden zur Zeit durchgeführt, da das Spiro-oxindol-System, das sich bei dieser Reaktion bildet, Bestandteil einiger Alkaloide ist und diese Reaktion hier evtl. Anwendung finden könnte, zumal die Bildung der Spiro-Verbindung zusätzlich auch noch stereoselektiv verläuft; denn es wird nur eines der verschiedenen möglichen Stereoisomeren in hoher Ausbeute gebildet. Aus der Tatsache, daß die Konfiguration, bei der der Phenylring über dem Stickstoffatom steht, bei allen bisher untersuchten Verbindungen dieser Art durch ein zu niedrigem

$\tau$ -Wert verschobenes aromatisches Proton charakterisiert ist<sup>7)</sup>, und wir im Spektrum von **16** und **18** ein deutlich abgesetztes Dublett bei  $\tau$  2.55 [1] ( $J = 7.5$  Hz) bzw. 2.50 [1] ( $J = 7.5$  Hz) vorfinden, wird für diese Verbindungen die unter **16** angegebene Konfiguration nahegelegt. Diese beruht auf der Annahme, daß die *cis*-Ringverknüpfung beim Pyrrolizidon-System die stabilere sein sollte. Die Klärung wird in die laufenden Untersuchungen einbezogen.

Unterwirft man **2b** den Bedingungen dieser Umlagerungsreaktion, so kommt es lediglich zur nucleophilen Verdrängung des Halogenatoms unter Bildung von **2c**.

Die Mucochlorsäure erweist sich somit als variationsfähiges Ausgangsmaterial für den Aufbau tetracyclischer Lactame vom Typ **2**, deren weitere Umwandlungsmöglichkeiten zur Zeit studiert werden. Der unerwartet glatte Übergang in Spiroindole erweitert die präparativen Möglichkeiten.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen sehr dankbar, der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG* danken wir für die Überlassung diverser Chemikalien und Professor Dr. F. Bohlmann für stete Förderung unserer Arbeiten.

## Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman IR 9-Spektrophotometer und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1 gemessen. NMR- und Massenspektren siehe I. c.<sup>3)</sup>. Die Schmelzpunkte ermittelte man mit der Kofler-Bank und für die Dünnschichtchromatographien an Kieselgel verwendete man das System Methylenchlorid/10% Methanol als Laufmittel. Die Analysen verdanken wir der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

*4-Pyrrolidino-5-hydroxy-1-[2-indolyl-(3)-äthyl]- $\Delta^3$ -pyrrolon-(2)* (**4a**): 1.0 g des *Imids* **3**<sup>1)</sup> wurden in 20 ccm Dimethylformamid und 20 ccm Methanol gelöst. Nach Zusatz von 4 ccm Wasser versetzte man portionsweise mit 500 mg fein gepulv. *Natriumborant* und ließ 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Anschließend goß man in etwa 200 ccm Wasser ein und extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Phase wurde mehrfach mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend i. Vak. eingedampft. Beim Anspritzen mit Aceton erhielt man farblose Kristalle, aus Methanol Schmp. 192° (Zers.), Ausb. 850 mg (83%).

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 229 m $\mu$  ( $\epsilon = 15800, 40500$ ).

IR (KBr): OH, NH 3280 (breit), C=O und C=C 1600, 1650/cm.

NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): H<sub>A</sub>  $\tau$  4.60 [1] d ( $J = 9$  Hz), OH 3.67 [1] d ( $J = 9$ ), =CH- 5.72 [1] s, -NH- 0.78 [1] breit,  $\alpha$ -Pyrrolidinprotonen 6.4 [4] m,  $\beta$ -Pyrrolidinprotonen 8.1 [4] m.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · CH<sub>3</sub>OH (343.4) Ber. C 66.45 H 7.32 N 12.24

Gef. C 66.48 H 6.83 N 12.90

*3-Chlor-4-pyrrolidino-5-hydroxy-1-[2-indolyl-(3)-äthyl]- $\Delta^3$ -pyrrolon-(2)* (**4b**): 1.0 g **1**<sup>1)</sup> übergoß man langsam unter Kühlung mit Eiswasser mit 20 ccm *Pyrrolidin*. Nach 1 Stde. bei Raumtemp. dampfte man i. Vak. ein, kristallisierte aus Aceton um und erhielt 980 mg (89%) farblose Kristalle vom Zers.-P. 164°.

<sup>7)</sup> H. Zinner und J. Shavel jr., J. org. Chemistry **31**, 1765 (1966); E. Winterfeldt, unveröffentlichte Resultate.

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 219 m $\mu$  ( $\epsilon = 14800, 42500$ ).

IR (KBr): OH, NH 3280 (breit), C=O und C=C 1605/cm.

$C_{18}H_{20}ClN_3O_2$  (345.8) Ber. C 62.54 H 5.83 Cl 10.26 N 12.16  
Gef. C 62.47 H 5.90 Cl 9.79 N 12.14

*N*-[2-Indolyl-(3)-äthyl]-hydroxysuccinimid (**5**): 200 mg **3**<sup>1)</sup> in 10 ccm 10proz. methanol. Schwefelsäure versetzte man bei Raumtemp. portionsweise mit 500 mg Zinkstaub, rührte noch 3 Stdn. bei Raumtemp., goß dann in Natriumcarbonatlösung ein und extrahierte mit Methylenchlorid. Der Auszug wurde mehrfach mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, i. Vak. eingedampft und lieferte 80 mg (47%) des Carbinols **5**. Schmp. aus Aceton/Äther 177°.

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 280 m $\mu$  (qualitativ).

IR (CHCl<sub>3</sub>): NH 3480, Succinimid 1775, 1700, OH 3400/cm (breit).

NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): Indol-NH  $\tau -0.85$  [1] breit, arom. Protonen 2.4–3.1 [5] m, OH<sub>A</sub> 3.91 [1] d ( $J = 6.5$  Hz), H<sub>B</sub> 5.53 [1] m, H<sub>C</sub> 7.60 [1] dd ( $J = 4.5, J = 19.5$ ), H<sub>D</sub> 7.05 [1] dd ( $J = 8.5, J = 19.5$ ), N-CH<sub>2</sub> 6.40 [2] t ( $J = 7$ ), -CH<sub>2</sub>- 7.13 [2] t ( $J = 7$ ).

MS: M<sup>+</sup> 258 ME (21%)  $\rightarrow$  143 (43%), ( $m^* = 79.3$ ), 130 (100%), 115 (3%), 77 (7%).

$C_{14}H_{14}N_2O_3$  (258.3) Ber. C 64.77 H 5.61 N 10.59 Gef. C 65.08 H 5.47 N 10.85

1-Pyrrolidino-3-oxo-5.6.11.11b-tetrahydro-3H-indolo[3.2-g]indolizin (**2a**): 200 mg **4a** ließ man in 5 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemp. stehen, goß dann auf Eis, extrahierte mit Methylenchlorid, wusch diesen Extrakt anschließend mehrfach mit gesätt. Natriumcarbonatlösung sowie gesätt. Natriumchloridlösung, dampfte i. Vak. ein und erhielt aus Methylenchlorid 125 mg (72%) farblose Kristalle vom Zers.-P. 225°.

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 279, 222 m $\mu$  ( $\epsilon = 21500, 23500, 46900$ ).

IR (KBr): NH 3320, C=O 1650, C-C 1590/cm.

NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): -NH-  $\tau 0.00$  [1] breit, arom. Protonen 2.5–3.1 [4] m, H<sub>A</sub> 4.40 [1] t ( $J = 0.8$  Hz), =CH- 5.51 [1] s, H<sub>B</sub> 5.72 [1] dt ( $J = 12.5, J = 3$ ),  $\alpha$ -Pyrrolidinprotonen 6.55 [4] m,  $\beta$ -Pyrrolidinprotonen 8.05 [4] m.

MS: M<sup>+</sup> 293 ME (100%), 264 (10%), 237 (15%), 118 (25%), 91 (60%).

$C_{18}H_{19}N_3O$  (293.3) Ber. C 73.70 H 6.53 N 14.32 Gef. C 73.10 H 6.50 N 14.38

Diese Cyclisierung von **4a** (200 mg) gelang auch in 1proz. methanol. Schwefelsäure bei Raumtemp. (1.5 Stdn.). Nach der oben angegebenen Aufarbeitung und Kristallisation aus Methylenchlorid erhielt man 140 mg (82%) **2a** (spektrale Daten s. o.).

Aus Methanol bzw. Methanol-Methylenchlorid-Gemischen kristallisierte ein Methanol-Solvat vom Zers.-P. 260°, das sich im IR-Spektrum und im NMR-Spektrum von der oben zitierten Verbindung unterschied.

IR (KBr): OH, NH 3200–3330, C=O 1630, C=C 1600/cm.

NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): s. bei **2a**, zusätzlich OCH<sub>3</sub>  $\tau 6.83$  [3] d ( $J = 5$  Hz), HO 5.93 [1] q ( $J = 5$ ).

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot CH_3OH$  (325.4) Ber. C 70.13 H 7.12 N 12.91  
Gef. C 70.67 H 7.26 N 13.12

2-Chlor-1-pyrrolidino-3-oxo-5.6.11.11b-tetrahydro-3H-indolo[3.2-g]indolizin (**2b**): 200 mg **4b** ließ man in einem Gemisch von 5 ccm Pyridin, 5 ccm Acetanhydrid und 0.5 ccm Eisessig 15 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Die Aufarbeitung wie bei **2a** lieferte nach Kristallisation aus Methylenchlorid 160 mg (84%) farblose Kristalle vom Schmp. 213° (Zers.).

UV:  $\lambda_{\max}$  289, 221 m $\mu$  ( $\epsilon = 18900, 44500$ ).

IR (KBr): NH 3350; C=O, C=C 1600, 1670/cm.

NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): -NH-  $\tau$  0.03 [1] breit, arom. Protonen 2.5--3.0 [4] m, H<sub>A</sub> 4.35 [1] t ( $J = 0.8$  Hz), H<sub>B</sub> 5.70 [1] dt ( $J = 13.5, J = 3.5$ ),  $\alpha$ -Pyrrolidinprotonen 6.2 [4] m,  $\beta$ -Pyrrolidinprotonen 8.0 [4] m.

MS: M<sup>+</sup>+2 330 ME (10%), 296 (30%), 292 (33%), 164 (11%), 250 (11%), 236 (10%), 198 (100%).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O (327.8) Ber. C 65.95 H 5.53 N 12.82 Gef. C 65.87 H 5.54 N 12.50

*3-Oxo-2.3.5.6.11.11b-hexahydro-1H-indolo[3.2-g]indolizin (8)*: 100 mg **2a** in 3 ccm 5proz. methanol. Schwefelsäure versetzte man unter Rühren mit 300 mg Zinkstaub und rührte 1 Stde. bei Raumtemp. Nach Eingießen in Natriumcarbonatlösung und Extrahieren mit Methylchlorid dampfte man i. Vak. zur Trockne und kristallisierte den Rückstand aus Aceton: 40 mg (52%) farblose Kristalle vom Schmp. 253° (Lit.<sup>6)</sup>: 253--255°), im IR-Spektrum (KBr) und im dünnschichtchromatographischen Verhalten identisch mit einer Vergleichsprobe<sup>6)</sup>.

Reduzierte man **2b** unter den oben angegebenen Bedingungen, so erhielt man nur 25% **8**, jedoch ließen sich aus den Mutterlaugen 27 mg (30%) *1-Pyrrolidino-3-oxo-2.3.5.6.11.11b-hexahydro-1H-indolo[3.2-g]indolizin (9)* vom Schmp. 188° gewinnen, farblose Kristalle aus Aceton.

UV:  $\lambda_{\max}$  290, 280 m $\mu$  (qualitativ).

IR (KBr): NH 3400, C=O 1665/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): -NH-  $\tau$  1.45 [1] breit, arom. Protonen 2.4--3.0 [4] m, H<sub>A</sub> 5.22 [1] dt ( $J = 7.5, J = 0.8$  Hz), H<sub>B</sub> 6.50 [1] m.

MS: M<sup>+</sup> 295 ME (50%), 226 (57%), 225 (54%), 171 (24%), 169 (37%), 124 (50%), 97 (100%).

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (295.1684) Ber. C 73.23 H 7.17

Gef. C 73.12 H 7.06 Mol.-Gew. 295.1674 (massenspektroskop.)

*1-Pyrrolidino-3-oxo-11b-hydroxy-5.6.11.11b-tetrahydro-3H-indolo[3.2-g]indolizin (13)*: 100 mg **2a** gab man zu einer Lösung von 100 mg Kalium in 15 ccm *tert.-Butylalkohol*, erhitzte 1 Stde. auf dem Wasserbad, goß anschließend auf Eis und extrahierte mit Methylchlorid. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisierte man aus Aceton um und erhielt 88 mg (84%) farblose Kristalle vom Zers.-P. 260°.

UV:  $\lambda_{\max}$  294, 220 m $\mu$  ( $\epsilon = 15950, 33300$ ).

IR (KBr): NH, OH 3400, 3300; C=O und C=C 1585, 1600, 1630/cm.

NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): -NH-  $\tau$  0.2 [1] breit, arom. Protonen 2.4--3.0 [4] m, OH 2.91 [1] s, =CH- 5.65 [1] s, H<sub>B</sub> 5.87 [1] dt ( $J = 12, J = 3$  Hz),  $\alpha$ -Pyrrolidinprotonen 6.3 [4] m,  $\beta$ -Pyrrolidinprotonen 8.1 [4] m.

MS: M<sup>+</sup> 309 ME (30%), 293 (100%), 265 (25%), 233 (44%), 223 (21%), 192 (54%), 169 (32%), 124 (98%).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (309.1477) Ber. C 69.94 H 6.20 N 13.60

Gef. C 69.96 H 6.36 N 13.68

Mol.-Gew. 309.1486 (massenspektroskop.)

**13** gewann man auch auf den beiden folgenden Wegen (Dünnschichtvergleich, IR-Spektrum):

a) Erhitzen (10 Stdn.) von 100 mg **2a** in 3 ccm Dimethylsulfoxid und 1.5 ccm Wasser unter Zusatz von einem Tropfen Essigsäure auf dem Wasserbad. Aufarbeitung s. o., Ausb. 33%.

b) Erhitzen (7 Stdn.) von 100 mg **2a** in 10 ccm Dimethylformamid unter Zusatz von 300 mg Kaliumcyanid auf dem Wasserbad. Aufarbeitung s. o., Ausb. 80%.



Reduzierte man **13**, wie unter **2a** und **2b** angegeben, mit *Zink*, so erhielt man 35% des *Lactams* **8**, das sich in Schmp. und IR-Spektrum mit der oben erwähnten Probe als identisch erwies.

*7-Pyrrolidino-7a-methoxy-5.2'-dioxo-2.3.5.7a.2'.3'-hexahydro-1H-pyrrolizin-1-spiro-3'-indol* (**16**): 500 mg **2a** gab man zu einer Lösung von 100 mg *Natrium* in 30 ccm absol. *Methanol* und kochte 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Eingießen in Wasser und Extrahieren mit Methylchlorid verdampfte man das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisierte den Rückstand aus Aceton/Äther: 485 mg (84%) farblose Kristalle, die ab 250° unter Zersetzung schmolzen.

UV:  $\lambda_{\max}$  296, 212 m $\mu$  ( $\epsilon = 12800, 38700$ ).

IR (KBr): NH 3200, Oxindol 1715, N—C=C—C=O 1660, 1590/cm.

NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): —NH—  $\tau$  0.4 [1] breit, arom. Protonen 2.55 [1] d ( $J = 7.5$  Hz), 2.75—3.20 [3] m, C=CH— 5.65 [1] s, H<sub>B</sub> 6.30 [1] dd ( $J = 19, J = 8$ ), OCH<sub>3</sub> 6.68 [3] s.

MS: M<sup>+</sup> 339 ME (42%) → 324 (14%),  $m^* = 309.6, 308$  (8%), 194 (54%) → 179 (100%),  $m^* = 165, 159$  (26%), 154 (22%), 144 (10%).

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (339.1583) Ber. C 67.23 H 6.24 N 12.38

Gef. C 66.64 H 6.30 N 12.37

Mol.-Gew. 339.1546 (massenspektroskop.)

*7-Pyrrolidino-7a-methoxy-5.2'-dioxo-2.3.5.6.7.7a.2'.3'-octahydro-1H-pyrrolizin-1-spiro-3'-indol* (**18**): 80 mg **16** hydrierte man in 5 ccm Eisessig unter Zusatz von 20 mg *Platinoxid* 15 Stdn. bei Raumtemp. Nach Filtrieren und Eindampfen i. Vak. nahm man den Rückstand in Methylchlorid auf, wusch mit Natriumcarbonatlösung und mehrfach mit gesätt. Natriumchloridlösung, dampfte erneut i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Aceton/Äther. Man erhielt auf diese Weise 56 mg (70%) farblose Kristalle vom Schmp. 244°.

UV:  $\lambda_{\max}$  282, 252 m $\mu$  ( $\epsilon = 1990, 7000$ ).

IR (CHCl<sub>3</sub>): NH 3450, C=O 1705, Aromat 1610/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): —NH—  $\tau$  1.65 [1] breit, arom. Protonen 2.50 [1] d ( $J = 7.5$  Hz), 2.8—3.2 [3] m, H<sub>B</sub> 5.90 [1] dd ( $J = 20, J = 8$ ), OCH<sub>3</sub> 6.66 [3].

MS: M<sup>+</sup> 341 ME (3%), 326 (15%), 311 (3%), ( $m^* = 263.6$ ), 309 (4%) ( $m^* = 280$ ), 124 (55%), 97 (100%).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (341.1739) Ber. C 66.88 H 6.80 N 12.32

Gef. C 66.66 H 6.67 N 12.29

Mol.-Gew. 341.1721 (massenspektroskop.)

*1-Pyrrolidino-2-methoxy-3-oxo-5.6.11.11b-tetrahydro-3H-indolo[3.2-g]indolizin* (**2c**): 200 mg **2b** setzte man in der unter **16** angegebenen Weise mit *Natriummethylat* um. Nach Aufarbeiten und Kristallisieren aus Aceton gewann man 180 mg (91%) des *Methyläthers* **2c**, der ab 260° unter Zers. schmolz.

UV:  $\lambda_{\max}$  294, 218 m $\mu$  ( $\epsilon = 20200, 46100$ ).

IR (KBr): NH 3450, N—C=C—C=O 1670, 1595/cm.

MS: M<sup>+</sup> 323 ME (20%), 292 (100%), 264 (10%), 233 (20%), 223 (4%).

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (323.1634) Ber. C 70.56 H 6.54 N 12.99

Gef. C 70.26 H 6.53 N 13.54

Mol.-Gew. 323.1629 (massenspektroskop.)