

## 126. Synthese und Konfiguration einiger Spiro[indan-2,2'-pyrrolidin]- und Spiro[pyrrolidin-2,2'-tetralin]-Derivate<sup>1)</sup>

von André P. Stoll, Trevor James Petcher und Hans Peter Weber

Sandoz AG, Pharma-Department, Chemische Forschung, CH-4002 Basel

Herrn Professor André S. Dreiding zum 60. Geburtstag gewidmet

(15.XII.78)

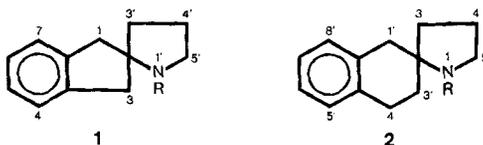
### Synthesis and configuration of some spiro[indan-2,2'-pyrrolidine] and spiro[pyrrolidine-2,2'-tetraline] derivatives

#### Summary

Catalytic hydrogenation of the nitrosoindan and nitrosotetralin derivatives **8** yielded *trans*-1-hydroxy-spiro[indan-2,2'-pyrrolidin]-5'-one (**9**) and *trans*-1'-hydroxy-spiro[pyrrolidine-2,2'-tetralin]-5-one (**10**) respectively, whilst the corresponding *cis* compounds **12** and **15** were prepared *via* the chlorides **11** and **14**.

The configurations of **10** and **13** were determined by X-Ray analysis.

Die Strukturen **1** bzw. **2** enthalten die Phenäthylamin-Gruppierung, die in verschiedenen, pharmakologisch aktiven Wirkstoffen anzutreffen ist. Aus diesem Grund haben wir die Spiroindan[2,2']pyrrolidin- und Spiropyrrrolidin[2,2']tetralin-Ringsysteme **1** bzw. **2** synthetisiert und die Konfiguration ihrer Derivate ermittelt.



**1. Syntheseweg.** – Die beiden Systeme **1** und **2** wurden auf gleiche Weise aufgebaut<sup>2)</sup>. Als Ausgangsmaterialien dienen das Indanon **3** ( $Z = \text{CH}_2$ ) und das Tetralon **3** ( $Z = \text{CH}_2\text{CH}_2$ ). Umsatz von **3** mit Kohlensäurediäthylester führt zu **4**. Daraus erhält man durch Anlagerung von Acrylonitril die Verbindung **5**, die nach Verseifung und gleichzeitiger Decarboxylierung in die Ketosäure **6** übergeht. Nach Ver-

<sup>1)</sup> Teilweise vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern, 8.10.1977.

<sup>2)</sup> Nach Beendigung dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von Crooks & Rosenberg [1], die einige der hier beschriebenen Verbindungen auf einem anderen Weg synthetisierten. Ihre Methode erlaubt keine Funktionalisierung der 1-Stellung des Indans bzw. der 1'-Stellung des Tetralins.



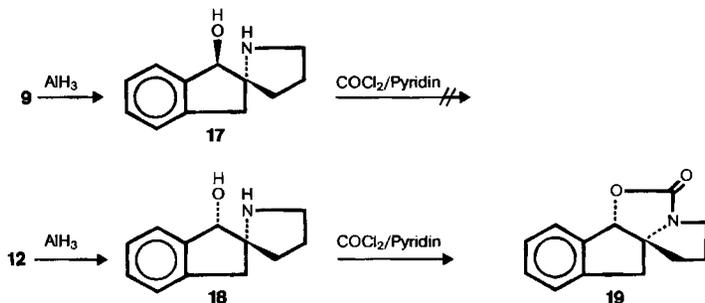
Tabelle 1. NMR.-Signal des benzyliischen Methinprotons [H-C(1) bzw. H-C(1')]

Verbindung	Isomer	$\delta$	Verbindung	Isomer	$\delta$
9	<i>trans</i>	4,92 <sup>a)</sup> b)	12	<i>cis</i>	4,60 <sup>a)</sup> b)
11	<i>trans</i>	5,20 <sup>c)</sup> d)	13	<i>cis</i>	5,03 <sup>a)</sup> d)
10	<i>trans</i>	4,69 <sup>a)</sup> d)	15	<i>cis</i>	4,49 <sup>a)</sup> d)
		4,38 <sup>a)</sup> b)			4,28 <sup>a)</sup> b)
14	A	4,90 <sup>c)</sup> d)	16	B	5,02 <sup>d)</sup> e)
17	<i>trans</i>	4,97 <sup>c)</sup> d)	18	<i>cis</i>	4,47 <sup>c)</sup> d)

- a) 100 MHz.  
 b) In  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   
 c) 60 MHz.  
 d) In  $\text{CDCl}_3$ .  
 e) 90 MHz.

In der Tetralin-Reihe (10) nehmen die entsprechenden Reaktionen einen etwas anderen Verlauf. Die *trans*-Verbindung 10 gibt sowohl in Anwesenheit wie in Abwesenheit von Pyridin dasselbe Chlorid (14), das aufgrund des NMR.-Spektrums (Tab. 1) als einheitlich betrachtet werden kann. Seine Konfiguration wurde aber nicht abgeklärt. Durch Hydrolyse des Chlorids 14 erhält man, im Gegensatz zur Indanreihe, ein (1:1)-Gemisch von 10 und 15. Aus diesem Gemisch kann 15 in 25% Ausbeute auskristallisiert werden. Die Verbindung 15 gibt mehrheitlich das epimere Chlorid 16, das durch Hydrolyse praktisch vollständig ins Ausgangsprodukt 15 zurückgeführt werden kann.

**2. Konfigurationsermittlung.** - Durch  $\text{AlH}_3$ -Reduktion [3] des Lactams 9 wird der Alkohol 17 erhalten; die gleiche Reaktion mit 12 führt zum Alkohol 18. Behandlung von 18 mit Phosgen führt unter Ringschluss zu 19; die gleiche Behandlung des epimeren Alkohols 17 gibt keine definierte Verbindung. Aufgrund von Modellbetrachtungen ist zu erwarten, dass die Cyclisierung von 18, in der NH- und OH-Gruppe *cis* zu einander stehen, sterisch günstiger verlaufen wird als bei 17, in der die beiden funktionellen Gruppen in *trans*-Stellung sind. Es ist folglich anzunehmen, dass 17 und 18 je die angegebene Konfiguration besitzen.



Eine entsprechende Betrachtung für das Tetralin-Analogon von 18 erschien uns als wenig schlüssig, und wir entschieden uns, die Konfiguration von 10 durch Röntgenstrukturanalyse zu ermitteln (siehe exper. Teil). Das Resultat dieser

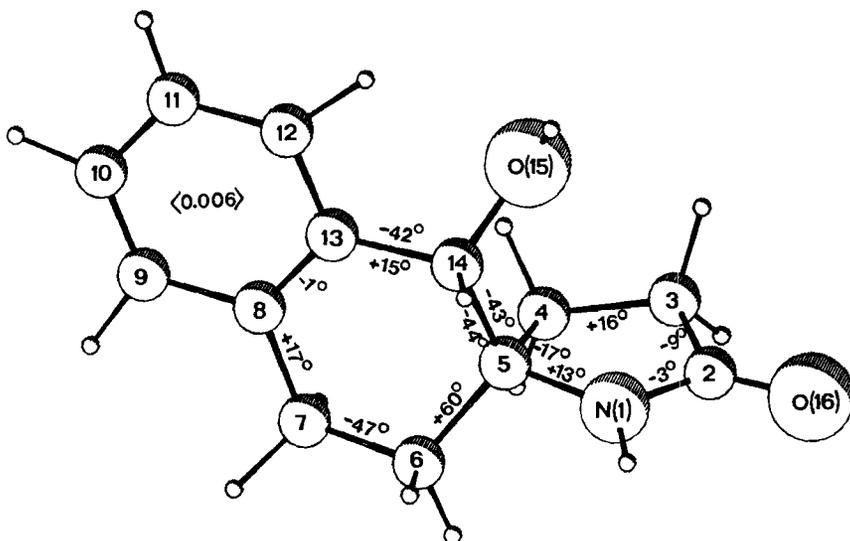


Fig. 1. Perspektivische Ansicht der Konformation von **10**. Numerierung der Atome entsprechend Tabelle 2 der Röntgenstrukturanalyse. Die angegebenen Torsionswinkel haben eine Standardabweichung von ca.  $2^\circ$ .

Analyse zeigt, dass **10** *trans*-Konfiguration hat. Das Gerüst des Tetralinfragments hat eine fast exakte  $C_2$ -Symmetrie, d. h. der Cyclohexanring nimmt eine «Twist»-Konformation ein (siehe Fig. 1). Der Pyrrolidinring hat eine leicht deformierte  $C_s$ -Konformation (Spiegelebene durch C(4)). Der Hydroxysubstituent O(15) und der Amidstickstoff N(1) stehen *äquatorial*, das C(4) *axial* am Sechsring (Numerierung der Atome nach Fig. 1).

Ebenfalls wurde die relative Konfiguration des Spiroindans **13** durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt. Das Resultat ergibt *cis*-Stellung von Cl- und N-Atom. Der Pyrrolidinring ist annähernd flach, wodurch das tricyclische Spiro[indan-2,2'-pyrrolidin]-Gerüst eine approximative Spiegelebene erhält (siehe Fig. 2). Der Chlorsubstituent und die  $H_2C(5)$ -Gruppe stehen *axial*, der Amidstickstoff N(1) *äquatorial* am mittleren Ring (Numerierung der Atome siehe Fig. 2).

**3. Mechanistische Betrachtungen.** - In beiden Ringsystemen erhält man durch Hydrierung der Nitrosoketone **8** ( $Z=CH_2$ ,  $Z=CH_2CH_2$ ) nur die *trans*-Spiroverbindung **9** bzw. **10**. Diese Stereoselektivität der Hydrierung kann wie folgt erklärt werden: Die Nitrosoketone **8** haften mit der Nitrosogruppe an der Katalysatoroberfläche, so dass der Wasserstoff die Ketogruppe nur von der Nitroso-Seite angreifen kann.

Interessanterweise ist das Hydrolyseprodukt beider isomeren Chloride **11** und **13** hauptsächlich die *cis*-Verbindung **12** (9:1). Diese Beobachtung könnte wie folgt erklärt werden: Im Verlauf einer  $S_N1$ -Reaktion entsteht das gleiche Carbeniumion, ob man von **11** oder von **13** ausgeht. Das angreifende Wasser wird, vermutlich durch Bindung *via* H-Brücke, an die Amidgruppe, bevorzugt von einer Seite her

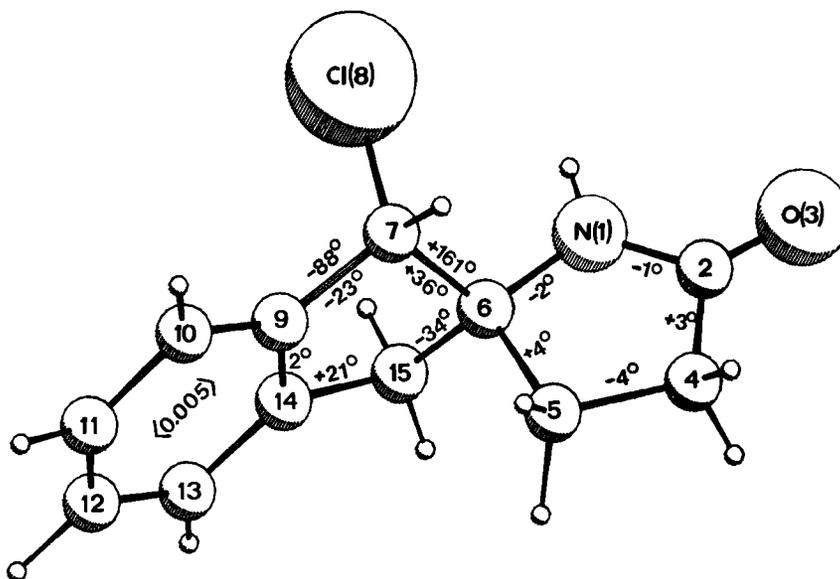


Fig.2. Perspektivische Ansicht der Konformation von 13. Numerierung der Atome entsprechend Tabelle 4 der Röntgenstrukturanalyse. Die angegebenen Torsionswinkel haben eine Standardabweichung von ca. 2°.

an die Reaktionsstelle hingesteuert, so dass hauptsächlich die *cis*-Verbindung entsteht.

Die Ergebnisse in der Tetralin-Reihe sind verschieden. Dort erhält man aus dem Chlorid 14 ein (1:1)-Isomergemisch von 10 und 15; und aus 16 nur die *cis*-Verbindung 15. Für diese Beobachtungen konnten wir keine Erklärung finden.

#### Experimenteller Teil

**1. Röntgenstrukturanalyse von *trans*-1'-Hydroxyspiro[pyrrolidin-2,2'-tetralin]-5-on (10).** - *Kristalldaten.* C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N, M=446,5, farblose Plättchen (Äthanol/Wasser), monokline Raumgruppe C2/c,  $a = 32,108$  (9),  $b = 6,975$  (2),  $c = 10,600$  (3) Å,  $\beta = 104,30$  (2)°,  $V = 2300$  Å<sup>3</sup>,  $d_c = 1,29$  g/cm<sup>3</sup>,  $Z = 8$ .

*Intensitätsmessungen.* 2038 Röntgenreflexe im Bereich  $\sin\theta/\lambda < 0,595$  Å<sup>-1</sup> wurden auf einem CAD4-Diffraktometer mit MoK $\alpha$ -Strahlung (Graphit-Monochromator) ausgemessen. Aufgrund von Profilanalysen der Beugungsmaxima [4] wurde die Nettointensität,  $I(h)$ , und Varianz,  $\sigma^2(I_h)$  der Reflexe errechnet. Nur 811 (ca. 40%) der gemessenen Reflexe wiesen signifikante Intensitäten mit  $I(h) \geq 3(I_h)$  auf. Korrektur der Intensitäten für Lorentz- und Polarisierungseffekte (nicht aber für Absorption), die Skalierung auf absolute Strukturformfaktoren  $|F_h|$  nach der Methode von Wilson [5], und die Berechnung von normalisierten Strukturformfaktoren  $|E_h|$  erbrachte folgende Mittelwerte:  $\bar{B} = 4,1$  Å<sup>2</sup>,  $\langle |E(h)| \rangle = 0,756$  (0,798),  $\langle |E(h)|^2 - 1 \rangle = 1,075$  (0,968),  $\langle |E(h)|^2 \rangle = 1,061$  (1,000)<sup>3</sup>.

*Strukturanalyse und Verfeinerung.* Nach einer automatisierten Version der symbolischen Additions- und Subtraktionsmethode [6] wurden die Vorzeichen von ca. 350 normalisierten Strukturformfaktoren mit  $|E| > 1,2$  bestimmt. Aus der damit berechneten Elektronendichte konnten die Atomkoordinaten für alle Atome

<sup>3</sup>) In Klammern sind die theoretisch zu erwartenden Mittelwerte für eine Struktur mit zufällig verteilten Atomen.

Tabelle 2. Kristallographische Koordinaten (C, N und O  $\times 10^4$ , H  $\times 10^3$ ) von **10** mit Standardabweichungen (in Klammern). Atomnumerierung siehe *Figur 1*

	x/a	y/b	z/c		x/a	y/b	z/c
N(1)	2033 (1)	6457 (6)	3872 (5)	H(1)	211 (2)	745 (10)	454 (6)
C(2)	2333 (1)	5149 (8)	3829 (5)	H(3A)	223 (2)	235 (11)	234 (6)
C(3)	2136 (2)	3585 (8)	2856 (6)	H(3B)	228 (1)	374 (10)	202 (6)
C(4)	1656 (2)	4023 (8)	2505 (6)	H(4A)	152 (1)	379 (8)	143 (4)
C(5)	1612 (1)	6146 (8)	2970 (5)	H(4B)	147 (1)	319 (8)	309 (5)
C(6)	1258 (2)	6356 (10)	3664 (6)	H(6A)	128 (1)	764 (8)	402 (5)
C(7)	819 (2)	5982 (11)	2764 (7)	H(6B)	133 (2)	582 (11)	452 (7)
C(8)	744 (2)	6977 (9)	1475 (7)	H(7A)	55 (1)	641 (9)	321 (5)
C(9)	324 (2)	7126 (11)	682 (7)	H(7B)	78 (2)	442 (10)	254 (6)
C(10)	253 (2)	8062 (11)	502 (8)	H(9)	7 (2)	667 (11)	118 (6)
C(11)	595 (2)	8787 (11)	930 (7)	H(10)	6 (2)	801 (11)	122 (6)
C(12)	1007 (2)	8618 (10)	161 (6)	H(11)	52 (2)	900 (13)	185 (7)
C(13)	1090 (1)	7704 (8)	1049 (6)	H(12)	132 (2)	862 (12)	37 (7)
C(14)	1547 (1)	7582 (8)	1841 (6)	H(14)	163 (1)	885 (8)	228 (5)
O(15)	1830 (1)	7139 (6)	1050 (4)	H(15)	197 (2)	790 (12)	83 (7)
O(16)	2713 (1)	5196 (5)	4478 (4)				

(ausgenommen H) gewonnen werden. Durch Verfeinerung der Struktur nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate und der Bestimmung der H-Stellungen aus Differenz-Fouriersynthesen wurde schliesslich ein R-Faktor von  $R=0,061$  erreicht für 811 signifikante Strukturparameter und 205 Parameter (93 Atomkoordinaten, 96 anisotrope Vibrationsparameter für C, N und O, 15 isotrope für H, 1 Massstabsfaktor).

**Resultat.** Atomkoordinaten mit Standardabweichungen sind in *Tabelle 2* zusammengestellt. Die Numerierung der Atome ist aus *Figur 1* ersichtlich, welche auch einen Eindruck über die Konformation der Molekel vermittelt. Bindungslängen und -winkel entsprechen innerhalb der Fehlergrenzen den «normalen», erwarteten Werten.

In der Kristallstruktur treten 2 intermolekulare Wasserstoffbindungen auf, deren Abmessungen in *Tabelle 3* angegeben sind.

**2. Röntgenstrukturanalyse von cis-1-Chlorospiro[indan-2,2'-pyrrolidin]-5'-on (13).** - *Kristalldaten.*  $C_{12}H_{12}ClNO$ ,  $M=221,7$ , farblose Prismen ( $CH_2Cl_2$ ). Monokline Raumgruppe  $P2_1/c$ ,  $a=5,539$  (1),  $b=29,483$  (2),  $c=7,014$  (1) Å,  $\beta=113,07$  (2)°,  $V=1054$  Å<sup>3</sup>,  $d_c=1,40$  g/cm<sup>3</sup>,  $Z=4$ .

*Intensitätsmessungen.* 2007 Röntgenreflexe im Bereich  $\sin\theta/\lambda \leq 0,6$  Å<sup>-1</sup> wurden auf einem CAD4-Diffraktometer mit CuK $\alpha$ -Strahlung (Graphit-Monochromator) in gleicher Art und Weise wie Verbindung **10** ausgemessen und auf absolute Strukturparameter reduziert, was 1835 (ca. 91%) signifikante Daten und die folgenden Mittelwerte lieferte:  $\bar{B}=3,4$  Å<sup>2</sup>,  $\langle |E(h)| \rangle = 0,791$ ,  $\langle |E(h)^2 - 1| \rangle = 0,992$ ,  $\langle |E(h)|^2 \rangle = 0,999$ .

*Strukturanalyse und Verfeinerung.* Die zentrische Struktur konnte nach derselben Methode wie für Verbindung **10** gelöst und verfeinert werden und führte zu einem R-Faktor von 0,063 für 1832 signifikante Strukturparameter und 185 variable Parameter (81 Atomkoordinaten, 90 anisotrope (für C, N, O, Cl)) und 12 isotrope (für H) Vibrationsparameter, 1 Maßstabsfaktor und 1 isotroper Extinktionskoeffizient).

Tabelle 3. Wasserstoffbrücken (D-H...A)

D	A	$d_{A...D}$	$d_{D-H}$	$d_{H...A}$	$\angle(D-H...A)$
N(1)	O(16)	2,91 Å	0,99 Å	1,94 Å	178 (6)°
(x, y, z)	( $\frac{1}{2}-x, \frac{3}{4}-y, 1-z$ )	(1)	(10)	(10)	
O(15)	O(16)	2,72 (1)	0,7 (10)	1,96 (10)	178 (6)°
( $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$ )	(x, y, z)				

Tabelle 4. Kristallographische Koordinaten (C, N, O und Cl  $\times 10^5$ , H  $\times 10^4$ ) von 13, mit Standardabweichungen in Klammern. Atomnumerierung wie in Figur 2

	x/a	y/b	z/c		x/a	y/b	z/c
N(1)	36168 (28)	45740 (4)	64441 (20)	H(1)	4485 (44)	4503 (7)	5607 (33)
C(2)	29801 (31)	49884 (5)	68851 (24)	H(41)	2360 (52)	5087 (9)	9551 (42)
O(3)	35033 (25)	53473 (4)	62273 (18)	H(42)	- 231 (52)	5080 (7)	7835 (38)
C(4)	15145 (35)	49439 (6)	83028 (26)	H(51)	2515 (57)	4387 (10)	10422 (52)
C(5)	15303 (40)	44363 (6)	87375 (28)	H(52)	- 304 (52)	4333 (7)	8276 (39)
C(6)	28314 (32)	41981 (5)	74040 (25)	H(7)	- 864 (57)	4043 (8)	5219 (45)
C(7)	8500 (36)	38629 (5)	59103 (27)	H(10)	-2335 (44)	3094 (6)	6086 (31)
Cl(8)	17680 (12)	37220 (1)	37610 (7)	H(11)	-1165 (55)	2522 (8)	8610 (36)
C(9)	11623 (34)	34562 (5)	72609 (27)	H(12)	3144 (45)	2502 (8)	11269 (30)
C(10)	- 6052 (40)	31121 (5)	71019 (32)	H(13)	6192 (55)	3118 (8)	11411 (43)
C(11)	1932 (48)	27675 (6)	85855 (35)	H(151)	6184 (62)	3973 (8)	10068 (46)
C(12)	26661 (49)	27721 (6)	101702 (35)	H(152)	6126 (50)	3766 (6)	7946 (37)
C(13)	44112 (45)	31154 (6)	103249 (34)				
C(14)	36459 (36)	34668 (5)	88760 (28)				
C(15)	50913 (37)	38847 (6)	87403 (29)				

**Resultat.** In der Tabelle 4 sind die kristallographischen Atomkoordinaten mit Standardabweichungen zusammengestellt, die Numerierung der Atome und die molekulare Konformation sind aus Figur 2 ersichtlich. Wiederum fallen keine Bindungswinkel oder -längen durch ungewöhnliche Werte auf. In der Packung der Molekeln im Kristallgitter existiert eine doppelte Wasserstoffbrücke, welche zwei Amidgruppen zentrosymmetrisch miteinander verknüpft:  $d(\text{O}\cdots\text{H}-\text{N})=2,91$  (1),  $d(\text{O}\cdots\text{H})=2,05$  (10),  $d(\text{H}-\text{N})=0,92$  (10) Å,  $\angle(\text{O}\cdots\text{H}-\text{N})=155$  (6)°.

**3. Präparativer Teil. - Allgemeines.** Die Smp. wurden in offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenze ( $\pm 0,3\%$ ) liegen. Die  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektren wurden auf Varian-A-60, HA-100- und Bruker-HX-90-Geräten aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ -Skala) sind auf ca.  $\pm 0,05$  ppm genau. Die wichtigsten NMR.-Daten befinden sich auf Tabelle 1. Wenn kein Isomergehalt angegeben wird, handelt es sich aufgrund der NMR.-Spektren um reine Isomeren. Die Trennung der Isomeren auf DC-Platten gelang uns meistens nicht.

**3-(2-Nitroso-1-oxo-indan-2-yl)propionsäuremethylester (8, Z=CH<sub>2</sub>).** Die Lösung von 70 g Ester 7 (Z=CH<sub>2</sub>, hergestellt aus der Säure 6 (Z=CH<sub>2</sub>) [7]) in 500 ml Toluol wird bei 0° mit 62,2 ml Isopentyl-nitrit versetzt. Anschliessend werden 4,4 ml konz. Salzsäure langsam zugetropft. Dann lässt man die Temperatur auf 20° steigen und rührt noch über Nacht. Das ausgefallene kristalline Material wird abfiltriert, mit 600 ml 2-Propanol aufgeköcht, abfiltriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen: 65,3 g (82%), Smp. 127° (Zers.). C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>.

**3-(2-Nitroso-1-oxo-tetral-2-yl)propionsäuremethylester (8, Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).** Herstellung wie oben. Man geht vom Ester 7 aus (Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, hergestellt aus der Säure 6 (Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) [7]), und erhält 8 (Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) in 49% Ausbeute; Smp. 103° (Zers.). C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>.

**(1R\*,2R\*)-1-Hydroxy-spiro[indan-2,2'-pyrrolidin-5'-on] (9).** Eine Aufschlammung von 197,2 g 8 (Z=CH<sub>2</sub>) in 3 l Essigester wird mit 9,9 g PtO<sub>2</sub> zuerst 2 Std. bei 50° und dann 4 Std. bei 100° unter 50 Atü. hydriert. Man gibt 2 l MeOH zu und rührt bis alles organische Material gelöst ist. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats wird der Rückstand in Toluol/Essigester 1:1 verrieben und aus 2-Propanol/Pentan umkristallisiert: 114,4 g (70%), Smp. 218-220°. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>.

**(1R\*,2S\*)-1'-Hydroxy-spiro[pyrrolidin-2,2'-tetral-5-on] (10).** Aufschlammung von 106 g 8 (Z=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) in 1,2 l Essigester wird mit 5,3 g PtO<sub>2</sub> zuerst 2 Std. bei 20° und dann 4 Std. bei 50° unter 100 Atü. hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt wie für 9: 59,0 g (67%), Smp. 192-193° (aus 2-Propanol). C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>.

**(1R\*,2R\*)-1-Chloro-spiro[indan-2,2'-pyrrolidin-5'-on] (11).** Zu einer Lösung von 29,2 g 9 in 460 ml CHCl<sub>3</sub> wird bei Rückflusstemperatur langsam 21,5 ml SOCl<sub>2</sub> getropft. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss wird eingedampft, zwischen CHCl<sub>3</sub> und eiskalter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt und mit ges.

NaCl-Lösung gewaschen. Die getrocknete  $\text{CHCl}_3$ -Phase wird eingedampft und der Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verrieben. Nach Abfiltrieren und Nachwaschen erhält man 26,0 g Kristalle von **11** (81%), Smp. 147–149°. Die Kristalle bestehen laut NMR. aus 70% **11** und 30% **13**.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ .

(1*R*\*,2*S*\*)-1-Hydroxy-spiro[indan-2,2'-pyrrolidin-5'-on] (**12**). Die Lösung von 26 g **11** (Smp. 147–149°) in 600 ml THF wird mit 600 ml Wasser versetzt. Nach 7 Std. Rühren bei Rückflusstemperatur wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Der Eindampfrückstand der  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wird mit Toluol/Essigester 1:1 verrieben, abfiltriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und dann wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen: 30,3 g **12** (63%). Smp. 173–178°. Nach Umkristallisation aus 40 ml 2-Propanol erhält man 17,3 g reines **12**, Smp. 184–185°.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ .

(1*R*\*,2*S*\*)-1-Chlor-spiro[indan-2,2'-pyrrolidin-5'-on] (**13**). Die Lösung von 0,20 g **12** in 6 ml  $\text{CHCl}_3$  wird bei 0° mit 0,15 ml  $\text{SOCl}_2$  versetzt. Nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss wird die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther/Essigester 1:1 verrieben: 0,14 g (64%), Smp. 188–190°. - NMR.:  $J_{\text{H-C}(1)\text{H-N}(1')} = 0,5$  Hz. Die Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Verdampfenlassen einer  $\text{CHCl}_3$ -Lösung erhalten.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ .

1'-Chlor-spiro[pyrrolidin-2,2'-tetral-5-on], Isomer A (**14**). Das Gemisch von 4,0 g **10**, 50 ml  $\text{CHCl}_3$  und 3,2 ml  $\text{SOCl}_2$  wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann eingedampft und der Rückstand aus  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$  kristallisiert: 2,75 g (63%), Smp. 167–170°.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ .

(1'*R*\*,2'*R*\*)-1'-Hydroxy-spiro[pyrrolidin-2,2'-tetral-5-on] (**15**). Das Gemisch von 4,5 g **14**, 50 ml THF und 50 ml Wasser wird 1 Std. unter Rückfluss gerührt. Die Mischung wird dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase eingedampft und der Rückstand aus 2-Propanol kristallisiert: 2,5 g Isomerenmischung, Smp. 168–188°. Durch Umkristallisieren aus 50 ml 2-Propanol erhält man 1,0 g **15** (Ausbeute 25%), Smp. 204–210°. - NMR.: 85% **15** + 15% **10**.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ .

1'-Chlor-spiro[pyrrolidin-2,2'-tetral-5-on], Isomer B (**16**). Die Reaktion wird wie für **14** ausgeführt, aber mit **15** (Smp. 204–210°). Der Eindampfrückstand wird aus  $\text{Et}_2\text{O}$  kristallisiert, Ausbeute 80% **16**, Smp. 196–201° (Zers.). Durch Umkristallisieren des Mutterlaugenrückstands aus Pentan kann noch 15% **14** (Smp. 153–160°) isoliert werden.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ .

(1*R*\*,2*R*\*)-1-Hydroxy-spiro[indan-2,2'-pyrrolidin] (**17**). Die Lösung von 5,6 g  $\text{LiAlH}_4$  in 180 ml THF wird bei -10° zunächst langsam mit 4,2 ml konz. Schwefelsäure [3], dann tropfenweise mit einer Suspension von 4,9 g **9** in 10 ml THF versetzt. Man lässt auf 20° auftauen und rührt noch 15 Std. Das überschüssige  $\text{AlH}_3$  wird durch Zugabe von 50 ml ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung bei -10° zerstört. Das Gemisch wird filtriert und der Rückstand mit heissem MeOH ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft und der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Nach üblicher Reinigung durch Extraktion mit 2*N* Weinsäure wird der erhaltene Abdampfrückstand aus  $\text{Et}_2\text{O}$  kristallisiert: 2,9 g (63%), Smp. 143–144°.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ .

(1*R*\*,2*S*\*)-1-Hydroxy-spiro[indan-2,2'-pyrrolidin] (**18**). Die obige Vorschrift wird auf **12** angewendet. Der Abdampfrückstand wird aus 2-Propanol/Pentan kristallisiert. Ausbeute 54%, Smp. 130–132°.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ .

(6*aR*\*,11*bS*\*)-4,5,6*a*,11*b*-Tetrahydro-3*H*-indeno[2,1-*d*]pyrrolo[1,2-*c*]oxazol-2-on (**19**). Die Lösung von 1,0 g **18** in 20 ml Pyridin wird bei 0° mit 2,5 ml 20proz. Phosgenlösung in  $\text{CHCl}_3$  versetzt. Nach 1½ Std. Rühren bei 0° wird die Lösung zwischen Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verteilt. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wird mit 2*N* Weinsäure und dann mit Wasser gewaschen. Durch Abdampfen des  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erhält man 0,9 g kristallisierendes Öl, das mit Tierkohle ( $\text{EtOH}$ ) gereinigt und aus Pentan kristallisiert wird: 0,50 g (44%), Smp. 168–169°.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ .

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. A. Crooks & H. E. Rosenberg, J. medicin. Chemistry 21, 585 (1978).
- [2] J. S. Pizey, 'Synthetic Reagents', Vol. 1, S. 323, Verl. J. Wiley & Sons, New York 1974.
- [3] N. M. Yoon & H. C. Brown, J. Amer. chem. Soc. 90, 2927 (1968).
- [4] R. Diamond, Acta crystallogr. A 25, 43 (1969).
- [5] A. J. C. Wilson, Nature 151, 150 (1942).
- [6] J. Karle & I. Karle, Acta crystallogr. 21, 849 (1966).
- [7] M. F. Ansell & D. H. Hey, J. chem. Soc. 1950, 2874.