

SYNTHESE EINES TETRACYCLISCHEN α -AMINO-INDOLINS MIT DEN STRUKTURMERKMALEN DES ESERINS ÜBER EINE FISCHERSCHE INDOLSYNTHESE MIT FIXIERUNG DES β -STICKSTOFFS¹

H. FRITZ und E. STOCK

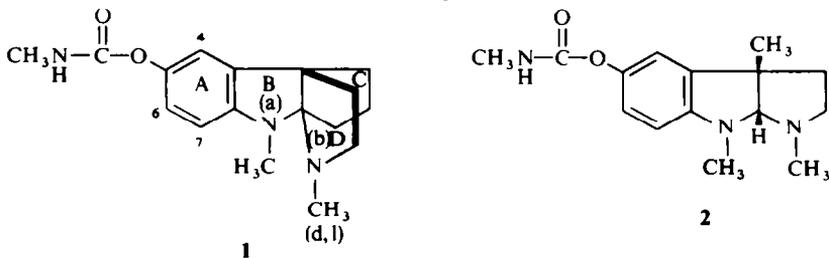
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität, D-6 Frankfurt am Main

(Received in Germany 24 June 1970; Received in the UK 7 July 1970)

Zusammenfassung—N(α)-Alkyl-phenylhydrazone der Cyclohexanonessigsäure (z.B. **8**) liefern unter modifizierten Bedingungen der Fischerschen Indolsynthese tetracyclische α -Acyl-oxy-indoline (z.B. **11**), in denen Ring D ein fünfgliedriger Lactonring ist. Werden dagegen die Äthylester der gleichen Hydrazone eingesetzt (z.B. **12a**), so wird der β -ständige Stickstoff des Hydrazons im Molekül fixiert und man erhält in guten Ausbeuten tetracyclische α -Amino-indoline mit einem γ -Lactam-ring (z.B. **13a**). Durch Anwendung dieses Synthesepinzips wurde die dem Eserin analoge tetracyclische Verbindung **1** synthetisiert. Die als Zwischenprodukt dargestellte Phenolbase **21** ist in alkalischer Lösung leicht autoxydabel und geht dabei in das *o*-Chinon-Derivat **26** über. Im Massenspektrum zeigt **26** einen ausgeprägten " $M + 2$ "-Peak, der auf Hydrierung des Chinon-Systems im Massenspektrometer zurückzuführen ist.

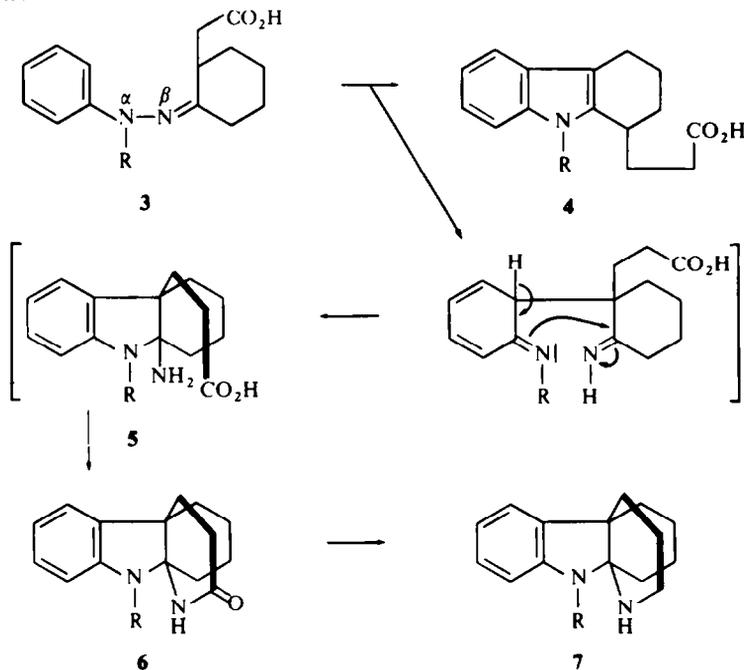
Abstract—Under modified conditions of a Fischer Indole synthesis N(α -alkylphenylhydrazones of cyclohexanone acetic acid (i.e. **8**) yield tetracyclic α -acyloxyindolines (i.e. **11**) in which ring D is a 5-membered lactone ring. If the reaction is carried out with the ethyl-esters of the same hydrazones (i.e. **12a**), then the nitrogen in β -position of the hydrazones will be trapped in the molecule and one obtains α -amino-indolines with a γ -lactame ring (i.e. **13a**). By this method compound **1** was prepared, which is a tetracyclic analog of the alkaloid eserine. The phenolic base **21**, prepared as an intermediate, is very sensitive to oxygen in alkaline solution and is converted to the *o*-quinone derivative **26**. The mass spectrum of **26** shows a strong " $M + 2$ "-peak, caused by hydrogenation of the quinone system in the mass spectrometer.

NACHFOLGEND wird die Synthese der Verbindung **1** beschrieben, die sich vom Alkaloid Eserin (**2**)² dadurch unterscheidet, dass die C-Methylgruppe des Alkaloids in einen Cyclopentanring eingegliedert ist. Unser Syntheseprodukt enthält ein neues tetracyclisches Ringsystem, und zwar ein Benzodiaza[3.3.3]-propellan,³ für das wir uns auch im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die Ring-Ketten-Tautomerie von Indolderivaten, die die Gruppierung C_6H_5N-C-N enthalten, interessierten.† Bei unseren Untersuchungen zur Ring-Ketten-Tautomerie von



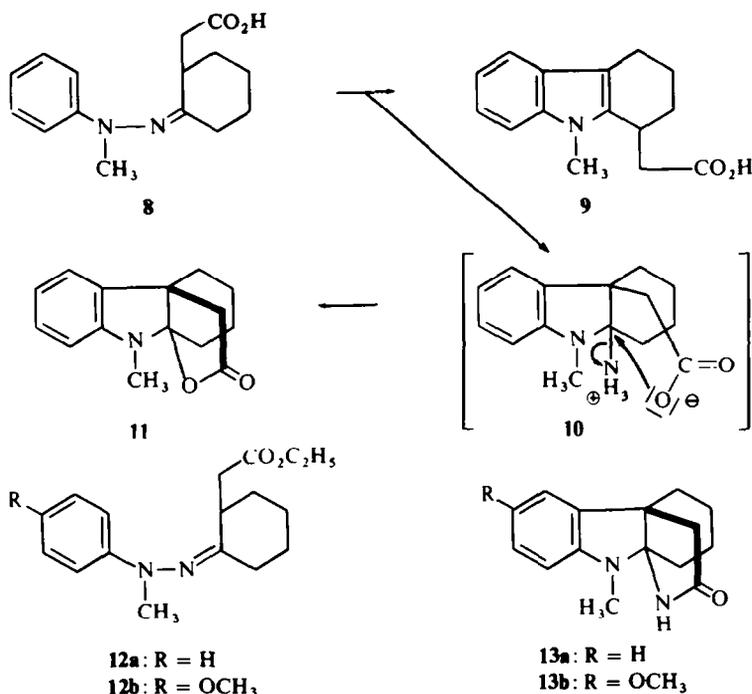
† Über die Darstellung weiterer Vertreter dieses neuen Ringsystems und deren Tautomeriefähigkeit werden wir an anderer Stelle berichten.

α -Amino-indolinen⁴ sowie über den Mechanismus der Fischerschen Indolsynthese haben wir eine einfache Methode zur Darstellung tetracyclischer α -Aminoindoline entwickelt: Beim Erhitzen von N(α -Alkylphenyl)hydrazinen mit Cyclohexanonpropionsäure, ohne Lösungsmittel und ohne saure Katalysatoren, auf 80 bis 100° im Vakuum, werden über die entsprechenden Phenylhydrazone (3) sofort die Lactame der allgemeinen Formel 6 in etwa 50% Ausbeute neben den als Konkurrenzprodukten entstehenden Carbazolderivaten (4) gebildet. Die Reaktion, die zu den Lactamen führt, ist bemerkenswert, denn der Stickstoff der Lactamgruppe in 6 ist der β -ständige des eingesetzten Phenylhydrazons, der bei Fischerschen Indolsynthesen normalerweise als Ammoniak abgespalten wird. Der Reaktionsverlauf ist wie folgt zu formulieren:

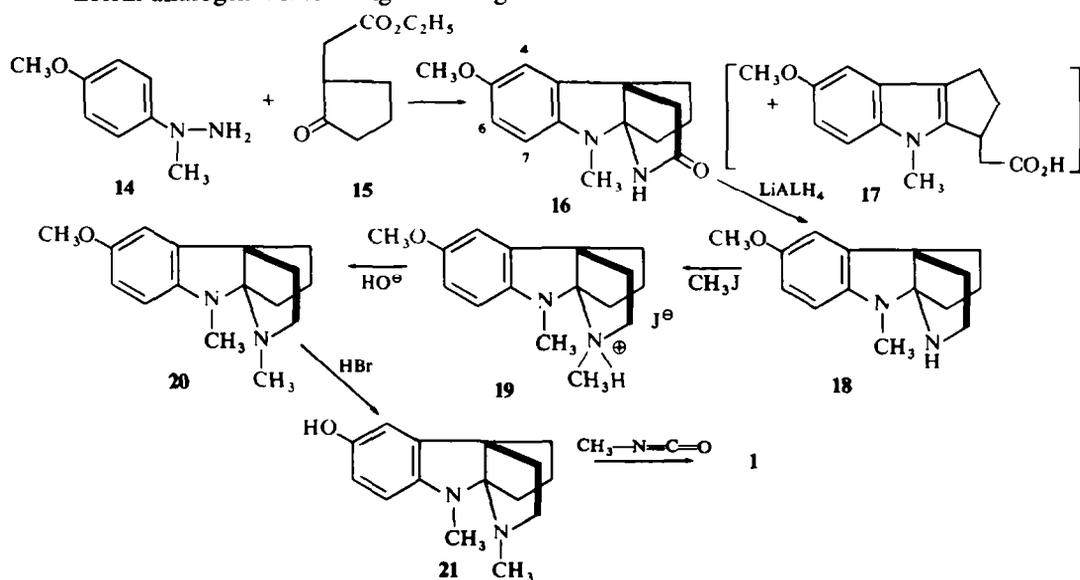


Bei der Fischerschen Indolsynthese sind als Zwischenprodukte α -Aminoindoline postuliert worden.⁵ Die Lactame 6 sind derartige α -Aminoindoline in ihrer acylierten Form. Zweifellos läuft die Reaktion über das α -Aminoindolin 5, dessen α -Amino-Funktion durch die in günstiger Position stehende Carbonsäure-Seitenkette sofort acyliert und dadurch im Molekül fixiert wird. Durch Reduktion mit Lithiumalanat erhält man aus den Lactamen leicht die tetracyclischen α -Aminoindoline 7.

Das N(α -Methylphenyl)hydrazon der Cyclohexanon-essigsäure (8) liefert unter den eben beschriebenen Cyclisierungsbedingungen praktisch kein γ -Lactam 13a, sondern das γ -Lacton 11 neben dem Tetrahydrocarbazol-Derivat 9.⁶ Dieses unterschiedliche Verhalten der homologen Phenylhydrazon-carbonsäuren 3 und 8 beruht sicherlich auf sterischen Effekten. Die Lactonbildung erfolgt sehr wahrscheinlich über das zwitterionische Zwischenprodukt 10, in dem das Proton der Carboxylgruppe auf die angulare Aminofunktion übertragen ist, wodurch die nukleophile Substitution der Aminogruppe nach 10 \rightarrow 11 sehr erleichtert wird.



Wie wir jetzt fanden, kann man jedoch die γ -Lactonbildung verhindern und zu den γ -Lactamen **13** gelangen, wenn man als Carbonylkomponente statt der Cyclohexanon-essigsäure (**8**) deren energiereichere Äthylester **12** verwendet. Durch die Esterfunktion wird die Bildung des Zwitterions **10** verhindert, die intramolekulare Acylierung der im Zwischenprodukt auftretenden Aminofunktion aber stark beschleunigt. Auf der Basis dieses Verfahrens gelang uns die Synthese der dem Eserin analogen Verbindung **1** wie folgt:

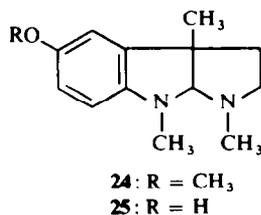
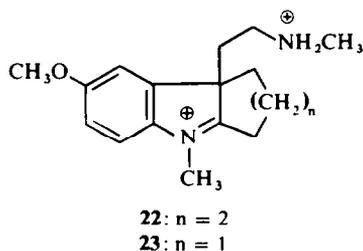


Aus 4-Methoxy-N(α)-methylphenylhydrazin (**14**) und Cyclopentanon-essigsäure-äthylester (**15**) wird zunächst als nicht isoliertes Zwischenprodukt das Phenylhydrazon dargestellt. Bei Zugabe von etwas Essigsäure reagiert es sofort exotherm, wobei das gewünschte Lactam **16** in rund 40% Ausbeute entsteht. Das möglicherweise als Konkurrenzprodukt gebildete Tetrahydro-cyclopentindol-Derivat **17** konnte bisher nicht isoliert werden, stattdessen beobachteten wir eine Reihe von Zersetzungsprodukten.

Die Struktur des Lactams **16** ist durch die Elementaranalyse und folgende Befunde gesichert: Das UV-Spektrum in Methanol, mit λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 290 nm (3.99) und 326 (3.56), λ_{\min} ($\log \epsilon$) = 225 nm (3.54) und 286 (2.74), entspricht dem Kurvenverlauf eines *p*-Methoxy-anilin-Chromophors. Im IR-Spektrum liegt die Carbonylabsorption des γ -Lactam-Rings bei 1692 cm^{-1} und damit in dem für γ -Lactame charakteristischen Absorptionsbereich. Das NMR-Spektrum zeigt neben den Signalen für N—CH₃ bei $\tau = 7.25$ und O—CH₃ bei $\tau = 6.30$ das NH-Signal der Lactamgruppe bei $\tau = 1.14$. Das Protonenverhältnis von Aromaten-H zu O—CH₃ ist exakt 1:1, woraus folgt, dass am Benzolkern nur noch drei Wasserstoffatome vorhanden sind und demnach Cyclisierung zum Indolin-System erfolgt sein muss. Das AB-System und das isolierte Proton am Benzolkern von **16** geben sich ausserdem durch ihre charakteristischen Signale klar zu erkennen. H-7: Dublett, $\tau = 3.80$, $J = 9 \text{ Hz}$; H-6: korrespondierendes Dublett zu H-7 bei $\tau = 3.35$, mit weiterer Aufspaltung von 2.5 Hz durch Kopplung mit H-4; H-4: Dublett, $\tau = 3.31$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, Kopplung mit H-6.

Durch Reduktion mit LiAlH₄ erhält man aus dem Lactam die Base **18**. Ihre Konstitution wird bewiesen durch die Elementaranalyse, die Abwesenheit einer γ -Lactam-carbonylgruppe im IR-Spektrum und die mit $M = 244.1575$ gefundene korrekte Masse für C₁₅H₂₀N₂O.

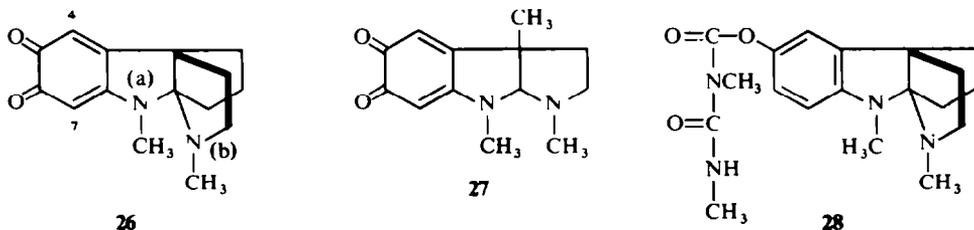
Bei der Methylierung von **18** mit Methyljodid in Benzol reagiert der b-Stickstoff unter Bildung des Methojodids **19**. Während die homologe Verbindung, die statt des Cyclopentanrings einen Cyclohexanring enthält, in der tetracyclischen Form nicht existenzfähig ist, sondern in der offenkettigen Struktur **22** vorliegt,^{4b} ist **19** tetracyclisch. Dies folgt aus dem UV-Spektrum des Chlorids, das in 0.1N HCl mit λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 244 nm (3.97) und 315 (3.54), λ_{\min} ($\log \epsilon$) = 274 nm (2.77) eine Indolin-Kurve wie das am b-Stickstoff protonierte Esermethol (**24**)⁷ zeigt.



Ausserdem wird die tetracyclische Struktur **19** durch die Elementaranalyse belegt, aus der hervorgeht, dass das Salz nur ein Anion enthält, würde **19** in der offenen Form vorliegen, müsste die Substanz wegen der starken Basizität des b-Stickstoffs das Dikation **23** bilden und zwei Anionen binden.

Um das dem Eserolin (**25**) entsprechende Phenol **21** zu gewinnen, wird die aus **19** freigesetzte Base **20** durch Erhitzen mit HBr/Essigsäure entmethyliert.

In neutralen und sauren Lösungsmitteln ist die Phenolbase **21** relativ stabil. In Methanol zeigt sie das erwartete UV-Spektrum eines 5-Hydroxy-indolins, und zwar: $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 249 \text{ nm} (3.88)$ und $326 (3.51)$, $\lambda_{\min}(\log \epsilon) = 284 \text{ nm} (2.44)$, das in 0.1N HCl durch Protonierung des b-Stickstoffs um etwa 8 nm hypsochrom verschoben wird. Fügt man zu der methanolischen Messlösung 1 Tropfen 1N Natronlauge zu, so beginnt sofort eine laufende Veränderung der UV-Absorption, die nach etwa 30 Min. fast beendet ist. Der Endverlauf der UV-Absorption entspricht dem in Abbild. 1 wiedergegebenen Kurvenverlauf. Bei weitgehendem Ausschluss von Sauerstoff wird die Umwandlung stark verzögert, durch Einleiten von Sauerstoff stark beschleunigt. Bei der Umwandlung handelt es sich um eine Oxydation des Aminophenol-Systems. Wir haben die Oxydation von **21** in alkalischer Methanol-Lösung durch Einleiten von Sauerstoff präparativ ausgeführt und eine dunkelrote Substanz isoliert, der die o-chinoide Struktur **26** zuzuschreiben ist.



Wie die Elementaranalyse zeigt, enthält das aus Wasser umkristallisierte neue o-Chinon-Derivat **26** 1 Mol Kristallwasser. Im 100-MHz-Spektrum erscheinen im Aromatenbereich zwei scharfe Singulets bei $\tau = 4.78$ (H-4) und $\tau = 3.84$ (H-7) im Intensitätsverhältnis 1:1; die beiden N-Methyl-Signale liegen bei $\tau = 7.04$ (a) und $\tau = 7.56$ (b). Die Massenzahl des Molekularions beträgt 260 und liegt damit um 2 Masseneinheiten höher als für Formel **26** berechnet. Es ist jedoch bekannt,⁸ dass sich bei der Massenspektroskopie von Chinonen oder Hydrochinonen im Massenspektrometer ein Chinon/Hydrochinon-Gleichgewicht einstellt, wobei der für die Hydrierung des Chinons benötigte Wasserstoff normalerweise aus dem in der Ionenquelle in geringer Menge adsorbierten Wasserdampf stammt.⁹ In unserem Fall enthält schon die Substanz **26** das erforderliche Wasser als Kristallwasser. Der endgültige Strukturbeweis für **26** konnte durch die Übereinstimmung der UV-Spektren von **26** und Rubreserin (**27**)¹⁰ erbracht werden (Abb 1), die beide das gleiche chromophore System enthalten. Wie wir fanden, wird auch das Rubreserin, das ebenfalls mit einem Mol Kristallwasser kristallisiert, im Massenspektrometer¹¹ z.Tl. zur Dihydroxy-Verbindung reduziert, denn es zeigt einen "M + 2"-Peak (MZ = 234) mit einer Intensität von 60% des Molekülpeaks (MZ = 232).

Nachdem wir die Struktur des Oxydationsproduktes **26** aufgeklärt hatten, haben wir **21** mit Methylisocyanat umgesetzt und die gewünschte, dem Eserin analoge Endverbindung **1** erhalten, deren Struktur durch alle analytischen Befunde bestätigt wird. Zur eindeutigen Charakterisierung von **1** ist sein NMR-Spektrum in Abb 2 wiedergegeben. Wie aus Abb 2 ersichtlich ist, erscheinen neben den beiden scharfen

Singulets für N(a)CH₃ bei $\tau = 7.25$ und N(b)CH₃ bei $\tau = 7.62$ für die NCH₃-Gruppe der Urethan-Gruppierung infolge Rotationshinderung zwei Signale bei $\tau = 7.22$ und 7.30.

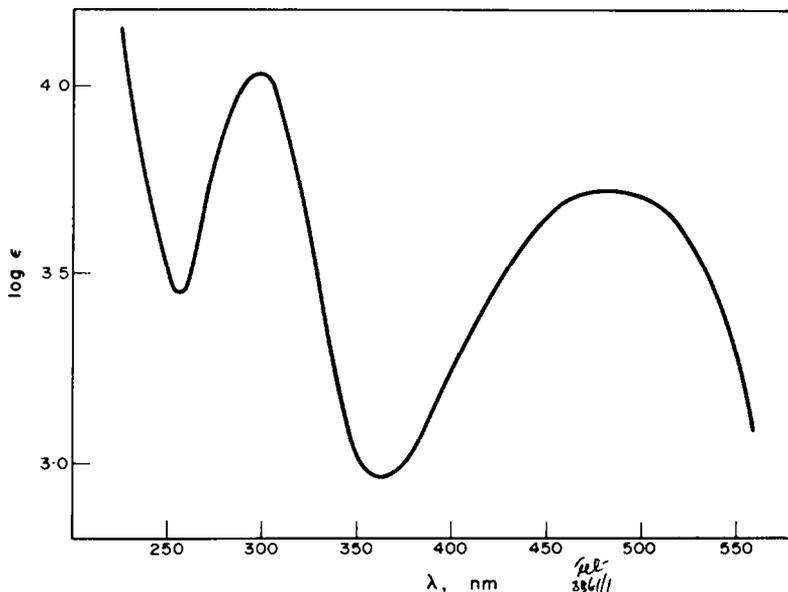


Abb 1. UV-Spektrum von 26 in Methanol (0.414mg/25ccm).

Beim Umsatz von 21 mit Methylisocyanat entsteht noch ein Nebenprodukt, das sehr wahrscheinlich Formel 28 besitzt. Offenbar wird es durch Anlagerung einer weiteren Molekel Methylisocyanat an die NH-Funktion der Urethangruppierung von 1 gebildet. Für die Struktur 28 spricht die gefundene richtige Massenzahl 358 für das Molekularion sowie das UV-Spektrum, das praktisch mit dem von 1 übereinstimmt. Ferner tritt im IR-Spektrum neben der Carbonylabsorption der Urethangruppe, die bei 1730 cm^{-1} liegt, eine zweite Bande bei 1630 cm^{-1} auf, die der Carbonylschwingung der zusätzlichen Harnstoffgruppierung von 28 zugeordnet werden kann.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte an Kieselgel HF 254 (Merck, Darmstadt), Schichtdicke 0.25 mm, 1 Stde. bei 110° aktiviert. Fließmittel I: Benzol/Triäthylamin (10:1), Fließmittel II: Methanol/Essigester (3:8). Ausser durch ihre Farbreaktionen beim Besprühen mit Cer(IV)-sulfat-Lösung lassen sich die Substanzen auf dem grün fluoreszierenden Träger als blaue Flecken erkennen.

2-Oxo-8-methyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H,8H-3a,8a-propanopyrrolo[2,3-b]indol (16). Die Verbindungen 14^{12*} (15.2 g) und 15[†] (17.8 g) werden in 20 ccm Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nach Zugabe eines Tropfens Eisessig erhitzt man die Lösung 15 Min. zum gelinden Sieden. Das entstandene Wasser wird abgetrennt, und die Lösung des Hydrazons am Rotationsverdampfer eingedampft. Das so gewonnene rohe Phenylhydrazon wird mit 10 ccm Eisessig versetzt, wobei die Reaktion unter heftigem Sieden beginnt. Man hält den Ansatz nach Abklingen der Wärmetwicklung noch 10 Min. weiter am leichten Sieden und dampft danach das Lösungsmittel ab. Das Produktgemisch wird in Chloroform gelöst und gründlich mit 6N HCl extrahiert. Die rot bis braun gefärbte Chloroformphase enthält neben vielen Zersetzungsprodukten vermutlich 17. Die wässrige, saure Phase wird unter Eiskühlung mit Ammoniak auf $p_H = 5$ eingestellt.

* Bei der Darstellung von 14 entsteht bis zu 40% als Netaenprodukt p-Methoxy-N-methylanilin, das sich über eine Drehbandkolonne jedoch fast vollständig abtrennen lässt.

† Darstellung durch Anlagerung von Bromessigsäure-äthylester an Morpholino-cyclopenten-(1) in Anlehnung an Ref 13.

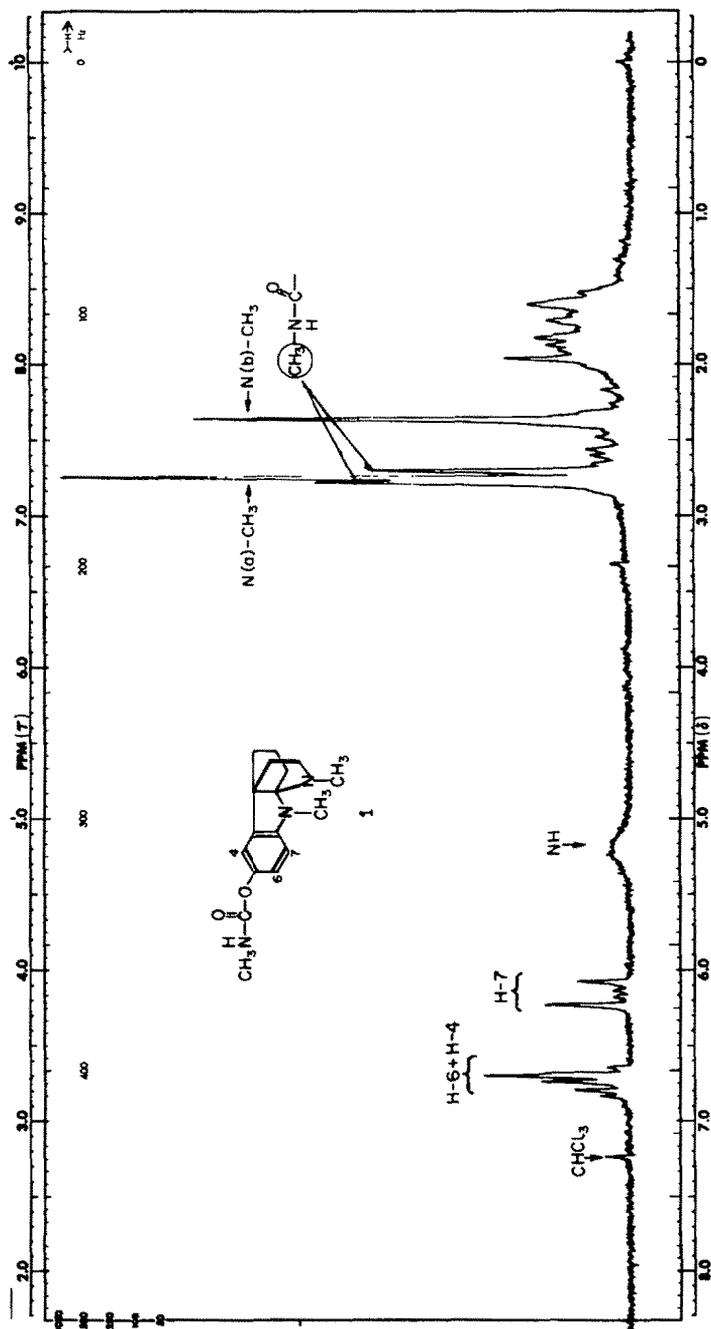


Abb 2. 60-MHz-NMR-Spektrum von 1 in CDCl_3 , TMS als interner Standard.

Nach Anreiben oder nach Zugabe von etwas Äther kristallisiert **16** nach einigen Stunden aus Umkrist. aus Methanol/Wasser (unter Zusatz von Aktiv-Kohle) liefert feine, weisse Nadeln, Ausbeute: 9.8 g (38% d.Th.); Schmp. 169°. DC: $R_f = 0.08$ (Fließmittel I); mit Cer(IV)-sulfat-Lösung grauviolett; UV-Absorptionen s.S. 4; NMR-Signale s.S. 4; IR: C=O (Lactam) 1692 cm^{-1} ; NH (asso.) 3130 cm^{-1} . [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (258.3) Ber: C, 69.74; H, 7.02; N, 10.85. Gef: C, 69.72; H, 6.90; N, 11.20%].

8-Methyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H,8H-3a,8a-propanopyrrolo[2.3-b]indol (**18**). Zu einer Suspension von LiAlH_4 (4 g) in 150 ccm absol. Äther wird unter gutem Rühren fein pulverisiertes **16** (4 g) in kleinen Portionen zugefügt. Die sich erwärmende Lösung wird anschliessend eine Stunde am Rückfluss zum Sieden erhitzt, die Suspension dann vorsichtig unter kräftigem Rühren auf Eis/Wasser gegossen und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt **18** als destillierbares farbloses Öl Sdp._{0.1} 135°; Ausbeute 90% d.Th. DC: $R_f = 0.32$ (Fließmittel I), 0.18 (Fließmittel II); mit Cer(IV)-sulfat-Lösung dunkelrot bis schwarz UV-Absorptionen (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 252 nm (4.00) und 328 (3.54), λ_{min} (log ϵ) = 226 nm (3.55) und 286 (2.88); NMR (in CDCl_3): O—CH₃ bei $\tau = 6.35$. N—CH₃ bei $\tau = 7.28$. [$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (244.3) Ber: C, 73.73; H, 8.25; N, 11.47. Gef: C, 74.20; H, 8.08; N, 11.90%].

1,8-Dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H,8H-3a,8a-propanopyrrolo[2.3-b]indolhydrojodid (**19**). In 3 ccm absol. Benzol wird **18** (4.9 g) gelöst und mit Methyljodid (5.7 g) versetzt. Die Lösung wird 30 Min. auf dem Wasserbad zum schwachen Sieden unter Rückfluss erhitzt. Man erhält sehr bald eine Ausfällung feiner, weisser Kristalle, die sich nach mehreren Stunden zu einer hellbraunen, festen Kruste verdichten. Sie besteht fast aus reinem **19**, auf dem sich gewöhnlich feine, gelbliche Kristalle absetzen, die neben **19** etwa 40% **18**-Hydrojodid enthalten. Umkrist. von **19** aus Methanol/Äther: feine, weisse Kristalle; Ausbeute 80% d.Th., Schmp. 197–199°. [$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ (386.3) Ber: C, 49.77; H, 6.00; N, 7.25. Gef: C, 49.84; H, 5.98; N, 7.41%]. Durch Ionenaustausch an Dowex-2-chlorid wurde aus **19** das Hydrochlorid (**20**-HCl) dargestellt; UV-Absorptionen in 0.1N HCl s.S. 4, in Methanol: λ_{max} (log ϵ) = 245 nm (4.00) und 317 (3.55), λ_{min} (log ϵ) = 223 nm (3.62) und 275 (2.60).

1,8-Dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H,8H-3a,8a-propanopyrrolo[2.3-b]indol (**20**). Das Hydrojodid **19** wird in wenig Methanol gelöst, die Base **20** mit Natronlauge freigesetzt und mehrmals ausgeäthert. **20**: farbloses Öl; Sdp._{0.01} 130°. Ausbeute 92% d.Th., DC: $R_f = 0.57$ (Fließmittel I), 0.32 (Fließmittel II); dunkelrot bis schwarz beim Besprühen mit Cer(IV)-sulfat-Lösung, UV-Absorptionen (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 251 nm (3.95) und 326 (3.50), λ_{min} (log ϵ) = 226 nm (3.47) und 284 (2.68), NMR (in CDCl_3): O—CH₃ $\tau = 6.29$, N(a)CH₃ $\tau = 7.22$ und N(b)CH₃ $\tau = 7.59$. [$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (258.4) Ber: C, 74.38; H, 8.58; N, 10.84. Gef: C, 74.57; H, 8.68; N, 11.02%].

5-Hydroxy-1,8-dimethyl-2,3-dihydro-1H,8H-3a,8a-propanopyrrolo[2.3-b]indol (**21**). **20** (1.9 g) wird in 3 ccm Essigsäure gelöst und zu einer Mischung von 25 ccm Essigsäure, die 40 Gew.% HBr und 3 ccm Wasser enthält, gegeben. Die Reaktionslösung wird 8 Stdn. am Rückfluss gekocht und danach eingeeengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 10 ccm Wasser verdünnt und mit einer konzentrierten NaHCO_3 -Lösung unter Einleiten von Stickstoff langsam unter Rühren in Gegenwart einer Chloroformschicht auf einen p_{H} -Wert von 6.5 gebracht. Die Chloroform-Phase wird abgetrennt, und die wässrige Schicht noch zweimal mit Chloroform unter Stickstoff ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösungen werden dabei wegen des oxydationsempfindlichen **21** schwach rot. Das aus den Chloroformextrakten erhaltene Pulver wird durch Lösen in heissem Benzol, Abdekantieren vom Unlöslichen und Abdampfen des Lösungsmittels vorgereinigt. Rohausbeute etwa 70% d.Th. Umkrist. aus Toluol liefert farblose bis hellbraune Nadeln; in Wasser kaum löslich. Schmp. 186–188°, DC: $R_f = 0.25$ (Fließmittel I), 0.32 (Fließmittel II); mit Cer(IV)-sulfat-Lösung erst braun, später rotbraun. UV-Absorptionen s.S. 5. [$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (244.3) Ber: C, 73.73; H, 8.25; N, 11.47. Gef: C, 73.31; H, 8.11; N, 11.34%].

5,6-Dioxo-1,8-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-1H,8H-3a,8a-propanopyrrolo[2.3-b]indol (**26**). Eine Lösung von **21** (750 mg) in 50 ccm Methanol wird mit 4 ccm 0.5N Natronlauge versetzt. Unter Rühren wird auf die Lösung 5 Min. lang Sauerstoff geleitet. (Man lässt unter diesen milden Bedingungen nur einen Teil von **21** oxydieren, da das gebildete **26** sich in alkalischer Lösung unter Sauerstoffeinwirkung zersetzen kann.) Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Entfernung des Chloroforms wird der Rückstand mit heissem Wasser ausgelaugt. **26** geht dabei leicht in Lösung, während wenig gelöstes **21** bald wieder auskristallisiert. Das nach dem Abfiltrieren von **21** und Abdampfen des Wassers zurückbleibende **26** wird aus konz. wässriger Lösung umkristallisiert. Ausbeute 150 mg. Dunkelrote, teils grün dichroitisch glänzende Täfelchen. Schmp. 143°. Leicht lösl. in Wasser. UV-Spektrum Abb. 1. DC: $R_f = 0.05$ (Fließmittel I), 0.15 (Fließmittel II); erkennbar durch rote Eigenfarbe; NMR (CDCl_3): H-4: $\tau = 4.78$, H-7: $\tau = 3.84$, N(a)CH₃: $\tau = 7.04$, N(b)CH₃: $\tau = 7.56$.

[C₁₅H₁₈N₂O₂ · H₂O (276.3) Ber: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14. Gef: C, 64.96; H, 7.40; N, 10.00%].

5-Methylamino-carbonyloxy-1,8-dimethyl-2,3-dihydro-1H,8H-3a,8a-propanopyrrolo[2.3-b]indol (**1**) **21** (2 g) wird in 25 ccm absol. Benzol suspendiert, mit 1.5 ccm Methylisocyanat* versetzt und 30 Min. zum schwachen Sieden unter Rückfluss erhitzt. Dabei geht **21** in Lösung. Anschliessend wird zur Trockne eingedampft. Das Reaktionsgemisch enthält neben **1** und wenig **21** mitunter noch bis zu etwa 30% **28**. Dieses Gemisch ist in Lösung sehr luftempfindlich. **1** wird durch Säulenchromatographie abgetrennt. Man verfährt dazu wie folgt: Das Substanzgemisch behandelt man zunächst mit wenig Methanol/Essigester (3:8), wobei schon ein Teil von **1**, zusammen mit **21**, kristallin zurückbleibt. Der Methanol/Essigester-Extrakt wird vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand chromatographiert man zur Vorreinigung an einer Säule aus neutralem Al₂O₃ (Woelm, Akt.-Stufe I, 3.5 × 65 cm) mit Essigester/Triäthylamin (20:1). **21** und rot gefärbte Oxydationsprodukte bleiben auf dem oberen Abschnitt der Säule zurück, während **1** und **28** die Säule mit gleichem R_f-Wert (0.4) passieren. Ist in der abgetropften Lösung der Anteil an **28** niedriger als etwa 10% (DC-Kontrolle, R_f-Werte etc. s. unten), so lässt sich reines **1** erhalten, indem man das Gemisch zuerst aus Methanol/Essigester (3:8), dann aus Essigester umkristallisiert. Führt eine Umkristallisation nicht zu reinem **1**, so trennt man das Gemisch über eine Säule aus Kieselgel (0.05–0.2 mm, Merck), Abmessungen: 3.5 × 120 cm für 0.5 bis 1 g Rohsubstanz, Fließmittel: Benzol/Triäthylamin (10:1). Evtl. sind unreine Fraktionen nochmals unter gleichen Bedingungen zu chromatographieren. Umkrist. aus Essigester liefert **1** in derben Kristallen vom Schmp. 161–162°, Ausbeute: 20–25% d.Th. M⁺: Ber: 301.1790, Gef: 301.1784. DC: R_f = 0.48 (Fließmittel I), 0.38 (Fließmittel II); beim Besprühen mit Cer(IV)-sulfat-Lösung erst grüne, später braune Farbreaktion. UV-Absorptionen (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 255 nm (4.07) und 315 (3.51), λ_{\min} (log ϵ) = 226 nm (3.52) und 281 (2.89). NMR-Spektrum (CDCl₃) Abb 2; H-4: τ = 3.27 (J = 2.5 Hz), H-6: τ = 3.15 (J = 9.5 und 2.5 Hz), H-7: τ = 3.85 (J = 9.5 Hz), NH(Urethan): τ = 4.80 (breit). [C₁₇H₂₃N₃O₂ (301.4) Ber: C, 67.75; H, 7.69; N, 13.94. Gef: C, 67.62; H, 7.66; N, 13.63%].

Das Nebenprodukt **28** wurde beim Anreiben mit n-Heptan fest, liess sich aber bisher noch nicht kristallisieren, obwohl es chromatographisch rein war. Schmp. 155°. UV-Maxima bei 256 und 317 nm. DC: R_f = 0.05 (Fließmittel I), 0.06 (Fließmittel II); beim Besprühen mit Cer(IV)-sulfat-Lösung grüne Farbreaktion.

Wir haben der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit sehr zu danken.

* Es muss ein Überschuss an Methylisocyanat angewandt werden, da sich bereits gebildetes **1** zum Teil zu **28** weiter umsetzt, während noch **21** in erheblicher Menge anwesend ist.

LITERATUR

- ¹ Über Indole und Indolalkaloide, XI. X. Mitteilung: H. Fritz und S. H. Eggers, *Liebigs Ann.* **736**, 33 (1970)
- ² Absol. Konfiguration des Eserins: R. K. Hill und G. R. Newkome, *Tetrahedron* **25**, 1249 (1969)
- ³ Nomenklatur der Propellane: J. Altman, E. Babad, J. Itzchaki und D. Ginsburg, *Ibid.* Suppl. **8**, Teil I, 279 (1966)
- ⁴ H. Fritz und O. Fischer, *Ibid.* **20**, 1737 (1964);
- ⁵ H. Fritz und P. Losacker, *Liebigs Ann.* **709**, 135 (1967)
- ⁶ C. F. H. Allen und C. V. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 611 (1943)
- ⁷ H. Fritz und P. Losacker: Dissertation P. Losacker, Frankfurt am Main (1966)
- ⁸ A. H. Jackson und A. E. Smith, *J. Chem. Soc.* 5510 (1964)
- ⁹ B. C. Dass, M. Lounasmaa, C. Tendille und E. Lederer, *Biochem. Biophysic. Res. Commun.* **21**, 318 (1965); R. T. Aplin und W. T. Pike, *Chem. and Ind.* 2009 (1966)
- ¹⁰ H. Budzikiewicz und S. E. Drewes, *Liebigs Ann.* **716**, 222 (1968)
- ¹¹ S. Ellis, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **79**, 369 (1943)
- ¹² Gerät: SM-1B der Firma Varian-MAT, Bremen
- ¹³ E. Späth, O. Brunner, *Chem. Ber.* **58**, 522 (1925)
- ¹⁴ A. Mondon, *Chem. Ber.* **92**, 1467 (1959)