

## 290. Chemie des 2-Aminospiro [indan-1,3'-pyrrolidin]-Systems

von Michael Strasser, Hans-Rudolf Loosli und Therese Zardin-Tartaglia

Präklinische Forschung, Sandoz AG, CH-4002 Basel

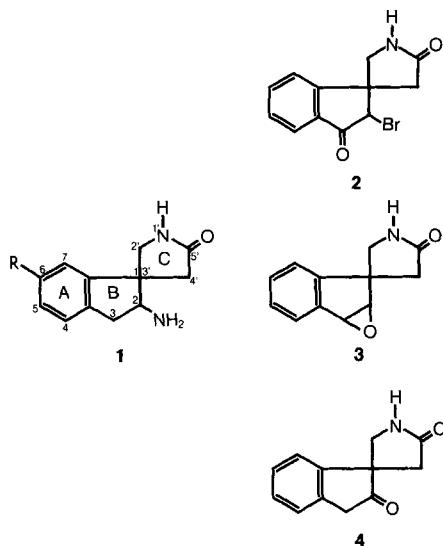
(3.X.79)

### The chemistry of the 2-aminospiro [indan-1,3'-pyrrolidine]system

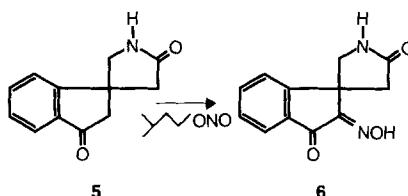
#### Summary

2-Aminospiro [indan-1,3'-pyrrolidines] **1** are easily synthesized from the *α*-hydroxyiminoketones **6** and **19** (Schemes 2 and 3, and 6 respectively). Removal of the *N*-acetyl group in the intermediate **8** of the *trans* series induces transposition to the 3*a*-aminomethyl-indano[2,1-*b*]pyrrolidine system. The configurations of all compounds have been determined by <sup>1</sup>H-NMR. spectroscopy.

Im Rahmen unserer Bearbeitung des Spiro [indan-1,3'-pyrrolidin]-Systems sollten die in der Literatur nicht beschriebenen 2-Aminoderivate **1** hergestellt werden. Als Zugang zu diesem System sind verschiedene Wege denkbar. Der Austausch des Bromatoms in **2** gegen eine Aminogruppe schlug fehl, die Öffnung des 2,3-Epoxids **3** erfolgte erwartungsgemäss [1] im nicht gewünschten Sinn zu



### Schema 1



3-Aminoderivaten, und der Weg über das Keton **4** ist langwierig und führte nur in schlechten Ausbeuten zu **1** ( $R = H$ ). Deshalb wurde das aus **5** gut zugängliche  $\alpha$ -Hydroxyiminoketon **6** [2] als Ausgangsmaterial gewählt (*Schema 1*).

Bei der Reduktion von **6** (Schema 2) entstanden in Abhängigkeit des verwendeten Katalysators und der Bedingungen unterschiedliche Gemische, aus denen als Hauptkomponenten die Stereoisomeren **A** und **B** isoliert wurden. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen je zwei *AB*-Systeme für die Methylengruppen  $\text{H}_2\text{C}(2')$  und  $\text{H}_2\text{C}(4')$  sowie ein *ABX*-System für  $\text{H-C}(2)$  und 2  $\text{H-C}(3)$ . Da die beiden *AB*-Systeme unterschiedliche Kopplungskonstanten und chemische Verschiebungen aufweisen, kann das mit  $J_{\text{gem}} = 10 \text{ Hz}$   $\text{H}_2\text{C}(2')$  und das mit  $J_{\text{gem}} = 18 \text{ Hz}$   $\text{H}_2\text{C}(4')$  zugeordnet werden [3]. Die Unterschiede der chemischen Verschiebungen der geminalen H-Atome dieser beiden *AB*-Systeme (Tab.) können für die Zuordnung der Verbindungen **A** und **B** als Struktur **7** bzw. **8** benutzt werden.

Das *Dreiding*-Modell zeigt, dass bei einer *cis*-Anordnung der 2-Acetylaminogruppe zur Aminomethylbrücke (C(2')-N(1')) wie in 7 die anisotrope Acetylaminogruppe in Wechselwirkung mit der 2'-Methylengruppe tritt, während die 4'-Methylengruppe wenig beeinflusst wird<sup>1)</sup>.

Da in A die C(2')-Wasserstoffatome ein grosses  $\Delta\delta$  von 0,55 ppm zeigen, ist diese Verbindung das *cis*-Isomere 7. Steht die Acetylaminogruppe in *trans*-Anordnung zur Aminomethylbrücke wie in 8, so ist eine starke Wechselwirkung mit

Schema 2

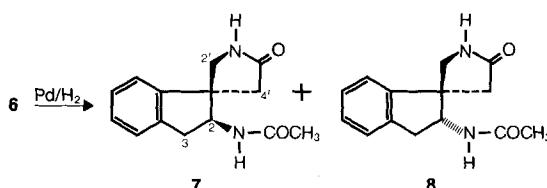
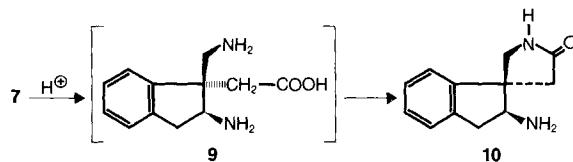


Tabelle. Unterschiede der chemischen Verschiebungen [in ppm] der geminalen H-Atome an C(2') und C(4') für die beiden Verbindungen A und B in DMSO

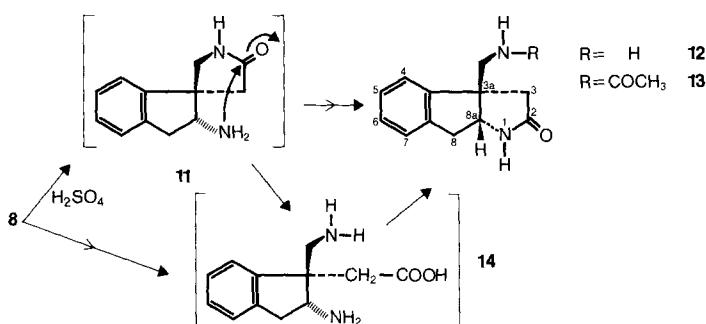
Isomers	$\Delta\delta(\text{H}-\text{C}(2')), \text{ppm}$	$\Delta\delta(\text{H}-\text{C}(4')), \text{ppm}$
<b>A</b>	0,55	0,30
<b>B</b>	0,20	0,60

1) Bei 5, das keine Substituenten in 2-Stellung trägt, sind die  $\Delta\delta$ -Werte für die H-C(2') 0.08 ppm und für die H-C(4') 0.3 ppm; vgl. dazu die Tabelle.

Schema 3



Schema 4



$H_2C(4')$  zu erwarten, während  $H_2C(2')$  nicht beeinflusst wird. Der Unterschied von 0,60 ppm für die  $H-C(4')$  von **B** steht im Einklang mit Struktur **8**.

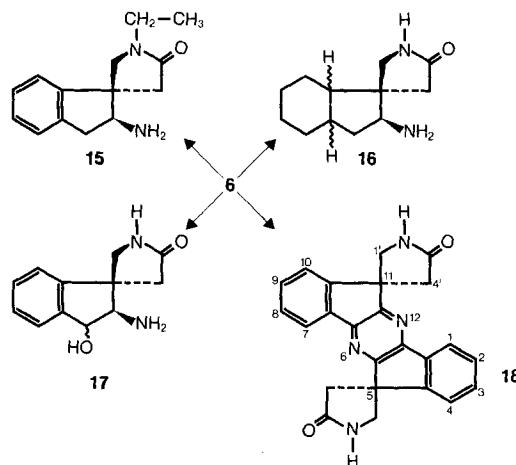
Um den spektroskopischen Befund noch zu stützen, wurden **7** und **8** der Hydrolyse unterworfen (Schemata 3 und 4). Erwartungsgemäss entstand aus **7** das Amin **10**, während **8** zu einem umgelagerten Produkt **12** reagierte. Die Acetylierung von **12** ergab **13**. Ob die Reaktion von **7** nach **10** direkt, das heisst unter Erhalt des Pyrrolidinrings verläuft oder ob eine ringgeöffnete Zwischenstufe vom Typ **9** auftritt, konnte nicht geklärt werden. Es gibt Anzeichen (Rf-Werte und Anfärbung im Dünnschichtchromatogramm) dafür, dass die Reaktion von **8** zu **12** über das nicht stabile **11** verlaufen könnte, dagegen wurde kein Hinweis für das Auftreten einer ringoffenen Zwischenstufe **14** gefunden. Dass bei der sauren Hydrolyse von **7** keine Umlagerung eintritt, ist verständlich, würde doch ein stark gespanntes System mit zwei *trans*-verknüpften Fünfringen entstehen.

Neben **7** und **8**, die mit 60–70% die Hauptmenge der bei der Hydrierung von **6** entstehenden Produkte ausmachen, wurden noch die Verbindungen **15–18** isoliert (Schema 5). Die Bildung von etwa 10% **15** lässt sich erklären unter der Annahme, dass ein unter Nachbargruppenbeteiligung des N-Atoms an C(2) gebildetes *N*-Acylpyrrolidon unter den angewandten Hydrierungsbedingungen zu *N*-Äthylpyrrolidon reduziert wird [4].

In der Reihe der 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidine] wurden nach der Hydrierung des *α*-Hydroxyiminoketons **19** neben **20** und **21** noch die Verbindung **22** und die beiden Hydroxyderivate **24** und **25** erhalten. Verseifen von **22** mit Schwefelsäure ergab die Aminoverbindung **23**, und durch alkalische Verseifung wurde **25** in **26** übergeführt.

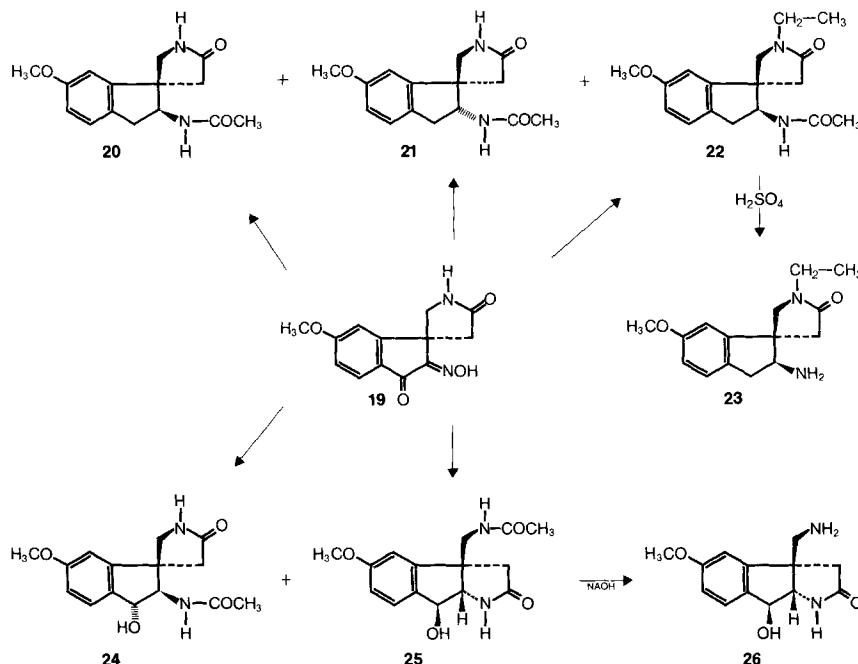
Die Substanzen **20–22** und **24** wurden in Analogie zu den entsprechenden Verbindungen der unsubstituierten Reihe zugeordnet, wobei sich bei **24** die

Schema 5



Konfiguration an C(3) aufgrund des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht eindeutig festlegen liess, da  $J(2,3)=6$  Hz am 5-Ring einer vicinalen *cis*- oder einer *trans*-Substitution entspricht. Nach den Befunden von *Thrift* [5] sollte es sich bei **24** um die *trans*-Verbindung handeln.

Schema 6

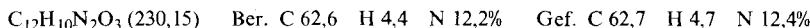


Beim Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **26** · HCl und der entsprechenden Base wurde eine deutliche Verschiebung eines Methylensignals zu tieferem Feld beobachtet. Da in den Spirostrukturen eine  $(\text{NH}_2-\text{CH})$ -Anordnung und in **26** eine  $(\text{NH}_2-\text{CH}_2)$ -Gruppierung vorliegt, weist **26** eine Indanopyrrolidinstruktur auf. Weil die Kopplung zwischen H-C(8) und H-C(8a) kleiner als 1 Hz ist, müssen die beiden Wasserstoffatome zueinander *trans*-ständig sein. Nachdem Struktur und Konfiguration von **26** mittels NMR. zugeordnet waren, wurde die Richtigkeit der Zuordnung zusätzlich mit einer Röntgenstrukturanalyse überprüft [6].

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* - Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden auf *Varian* HA-100, *Bruker* HX-90 und WH-360 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen in ppm gegenüber TMS ( $=0$  ppm) sind auf ca.  $\pm 0,05$  ppm und die Kopplungskonstanten J auf ca.  $\pm 0,5$  Hz genau.

*Herstellung von 2-Hydroxyimino-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion (6).* Zu einer Lösung von 30 g Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion (**5**; s. [1]) in 250 ml MeOH werden 29 g Isopentylnitrit bei RT. getropft. Unter Röhren wird das Gemisch vorsichtig auf 30° erwärmt, innert 10 Min. mit 25 ml konz. HCl-Lösung versetzt und dann bei RT. 3 Std. gerührt. Das Gemisch wird dann i. RV. eingedampft, wobei ein gelbes kristallines Produkt erhalten wird. Nach Aufschlämmen in Diäthyläther wird abge- nutzsch: 26,4 g (77%) Kristallisat, das, nach Trocknen, bei 223–243° schmilzt, je nach (E/Z)-Verhältnis.



*Herstellung von 2-(Acetylamino)-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (7 und 8).* In eine Lösung von 150 g **6** in 3 l Eisessig und 150 ml Acetanhydrid werden 15 g 10proz. Pd/C gegeben. Das Gemisch wird bei 90° und 50 atm 18 Std. im Autoklaven hydriert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und der grösste Teil des Eisessigs entfernt. Nach Zugabe von 100 ml Acetanhydrid wird 1 Std. unter Rückfluss gekocht, danach eingedampft. Es bleibt ein grüngelbes Öl zurück, das mit wenig Wasser versetzt und mit konz. NaOH-Lösung alkalisch gestellt wird, wobei 60 g *cis*-Amid **7** auskristallisiert. Nach dem Filtrieren wird die wässrige alkalische Phase 4mal mit je 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft: 90 g Rohöl. Die 60 g Kristallisat werden in 400 ml Äthanol gelöst, über Kohle unter Rückfluss gekocht, filtriert und mit 300 ml Aceton versetzt: 50 g (31%) reines *cis*-Amid **7**, Smp. 202–204°. -  $^1\text{H-NMR}$ . (DMSO/ $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,9 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,4 (d,  $J=18$ , 1 H-C(4')); 2,7 (d,  $J=18$ , 1 H-C(4')); 2,7–3,2 (AB-Teil eines ABX-Systems,  $J_{\text{gem}}=18$ ,  $J_{\text{vic}}=7$ , 2 H-C(3)); 3,05 (d,  $J=10$ , 1 H-C(2')); 3,6 (d,  $J=10$ , 1 H-C(2')); 4,52 (t,  $J=7$ , X-Teil des ABX-Systems, H-C(2)); 7,2 (s, 4 H); 7,7 (s, H-N(1')); 8,2 (d,  $J=8$ , H-N(2)).

Das Rohöl (90 g) wird aus wenig Äthanol/viel Aceton in der Hitze gefällt: 30 g **8**. Die Mutterlauge wird an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 9:1 chromatographiert. Total 65 g (41%) vom Smp. 226–228°. -  $^1\text{H-NMR}$ . (DMSO): 1,86 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ); 1,95 (d,  $J=10$ , 1 H-C(4')); 2,61 (d,  $J=10$ , 1 H-C(4')); 2,5–3,2 (AB-Teil eines ABX-Systems,  $J_{\text{gem}}=16$ ,  $J_{\text{vic}}=8$ , 2 H-C(3)); 3,30 (d,  $J=18$ , 1 H-C(2')); 3,52 (d,  $J=18$ , 1 H-C(2')); 4,5 (qa,  $J=8$ , X-Teil eines ABX-Systems, H-C(2)); 7,2 (s, 4 H); 7,7 (s, H-N(1')); 8,2 (d,  $J=8$ , H-N(2)).

*Herstellung von (IR\*,2R\*)-2-Amino-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (10).* Eine Lösung von 40 g **7** in 400 ml 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wird 7 Std. bei 100° gerührt, dann abgekühlt und mit konz. NaOH-Lösung alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt und 8mal mit je 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft: 28 g farbloses Öl, das kristallisiert. Umkristallisation aus Äthanol/Äther ergibt 26 g (78,8%) **10**, Smp. 181–183°.

*Herstellung von (3aR\*,8aS\*)-3a-Aminomethyl-3,3a,8,8a-tetrahydroinden[2,3-b]pyrrol-2(1H)-on (12).* Eine Lösung von 66 g **8** in 700 ml 4N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wird 6 Std. bei 100° gerührt. Nach Abkühlen wird mit konz. NaOH-Lösung auf pH 8 gestellt und 6mal mit je 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wird die organische Phase i. RV. eingedampft: gelbes Öl, das in Äthanol aufgenommen wird. Nach Sättigung der Lösung mit HCl-Gas kristallisieren 59 g (92%) **12** · HCl, Smp. 293–295°. -  $^1\text{H-NMR}$ . (freie Base,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,1 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}$ ); 2,42 (d,  $J=18$ , 1 H-C(3)); 2,63 (d,  $J=18$ , 1 H-C(3)); 2,62–3,35

(AB-Teil eines *ABX*-Systems,  $J_{\text{gem}} = 17$ ,  $J_{\text{vic}} = 6$ , 2 H-C(8)); 2,8 (d,  $J = 10$ , 1H von  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 3,0 (d,  $J = 10$ , 1 zweites H von  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 4,13 (d,  $J = 6$ , X-Teil des *ABX*-Systems, H-C(8a)); 7,0-7,3 (m, 4 H); 7,35 (s, H-N(1)).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$  (238,71) Ber. C 60,4 H 6,3 Cl 14,9 N 11,7% Gef. C 60,2 H 6,4 Cl 14,6 N 11,8%

*Herstellung von (3aR\*,8aS\*)-3a-Acetylaminomethyl-3,3a,8,8a-tetrahydroindeno[2,3-b]-pyrrol-2(1H)-on (13).* Eine Lösung von 10 g **12** in 100 ml Eisessig und 10 g Acetanhydrid wird 2 Std. unter Rückfluss gekocht, dann eingedampft und nach Aufnahme in überschüssiger wässriger NaOH-Lösung 3mal mit je 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, getrocknet und filtriert, dann erneut eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird mit wenig MeOH versetzt und durch Zugabe von Äther zum Kristallisieren gebracht: 11 g (88%) **13** mit Smp. 192-193°. -  $^1\text{H-NMR}$ . (DMSO): 1,83 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,31 (d,  $J = 17$ , 1H-C(3)); 2,70 (d,  $J = 17$ , 1H-C(3)); 2,78 (d,  $J_{\text{gem}} = 16$ ,  $J_{\text{vic}} < 1$ , A-Teil eines *ABX*-Systems, H-C(8)); 3,20 (d×d,  $J_{\text{gem}} = 16$ ,  $J_{\text{vic}} = 5$ , B-Teil eines *ABX*-Systems, H-C(8)); 3,05-3,50 (AB-Teil eines *ABX*-Systems, d×d,  $J_{\text{gem}} = 13$ ,  $J_{\text{vic}} = 6$ ,  $\text{CH}_2\text{NHAc}$ ); 4,11 (d,  $J = 5$ , H-C(8a)); 7,2 (s, 4 H); 7,6 (s, H-N(1)); 7,96 (t,  $J = 6$ , X-Teil eines *ABX*-Systems,  $\text{CH}_2\text{NHAc}$ ).

*Isolierung der Verbindungen 15-18.* Durch Chromatographie der Mutterlaugen von **7** und **8** an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93:7 wird eine Verbindung erhalten, die nach 6 Std. Kochen mit 4N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (*1R\*,2R\*-Amino-1'-äthyl-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on*) (**15**) ergibt. Nach Freisetzen der Base und Zugabe von äthanolischer HCl-Lösung wird kristallines **15**·HCl vom Smp. 286-287° erhalten. -  $^1\text{H-NMR}$ . (freie Base,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,15 (t,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,62-1,82 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}$ ); 2,60 (d,  $J = 17$ , 1H-C(4)); 2,68 (d,  $J = 17$ , 1H-C(4)); 2,68 (A-Teil eines *ABX*-Systems, d×d,  $J_{\text{gem}} = 15$ ,  $J_{\text{vic}} = 7$ , 1H-C(3)); 3,15 (B-Teil eines *ABX*-Systems, d×d,  $J_{\text{gem}} = 15$ ,  $J_{\text{vic}} = 7$ , 1H-C(3)); 3,22 (d,  $J = 10$ , 1H-C(2)); 3,30-3,50 (m, 2 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3,58 (X-Teil eines *ABX*-Systems, t,  $J = 7$ , H-C(2)); 3,90 (d,  $J = 10$ , 1H-C(2)); 7,10-7,40 (m, 4 arom. H).

Eine Lösung von 10 g **6** in 100 ml Eisessig und 11 ml konz. HCl-Lösung wird über 1 g Platinoxyd bei 50° und 5 atm 16 Std. hydriert. Nach Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert und i.V. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NaOH alkalisch gestellt und 3mal mit je 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingedampft: 7,5 g Öl, die an Kieselgel mit Chloroform/Äthanol 9:1 chromatographiert werden. Es werden 2,5 g (28%) (*1R\*,2R\*,3a,ξ,7a,ξ*)-2-Amino-spiro[3a,4,5,6,7,7a-hexahydroindan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on-hydrochlorid (**16**·HCl) Smp. 182-183° erhalten. -  $^1\text{H-NMR}$ . (freie Base,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,22-2,23 (m, 15 H); 2,30 (d,  $J = 16$ , 1H-C(4)); 2,45 (d,  $J = 16$ , 1H-C(4)); 3,15 (d,  $J = 10$ , 1H-C(2)); 3,15 (d,  $J = 12$ , H-C(2)); 3,20 (d,  $J = 10$ , 1H-C(2)); 6,40-7,0 (s, 1 H, HN).

Eine Lösung von 10 g **6** in 100 ml Eisessig und 4 ml 70proz.  $\text{HClO}_4$ -Lösung wird mit 1 g Pd/BaSO<sub>4</sub> versetzt und bei 5 atm und 20° hydriert, bis 3,5 1 H<sub>2</sub> aufgenommen sind. Nach Filtrieren über Hyflo wird eingedampft, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit 2N NaOH extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Nach Zugabe von wenig äthanolischer HCl-Lösung und etwas Äther kristallisieren 3,5 g (32%) (*1R\*,2R\*,3,ξ*)-2-Amino-3-hydroxy-spiro[*indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on-hydrochlorid* (**17**·HCl) Smp. 195-197° aus. -  $^1\text{H-NMR}$ . (Hydrochlorid,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,40 (d,  $J = 17$ , 1H-C(4)); 2,85 (d,  $J = 17$ , 1H-C(4)); 3,45 (d,  $J = 5$ , H-C(2)); 3,46 (d,  $J = 10$ , 1H-C(2)); 3,60 (d,  $J = 10$ , 1H-C(2)); 4,95 (d,  $J = 5$ , H-C(3)); 7,1-7,4 (m, 4 arom. H); austauschbare H nicht sichtbar, da die Probe Wasser enthielt.

Aus den Mutterlaugen von **7** und **8** kristallisiert *Spiro[(5'-pyrrolidon)-3',1-indenof[3,2-b]-spiro[5'-pyrrolidon]-3',3-indanof[1,2-e]pyrazin]* (**18**) nach einiger Zeit als weisse, bis 400° nicht schmelzende Substanz, die säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/Äthanol 85:15 gereinigt wird. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ): 3,28 (d,  $J = 18$ , 1H-C(4)); 3,80 (d,  $J = 18$ , 1H-C(4)); 4,1 (d,  $J = 11$ , 1H-C(1)); 4,49 (d,  $J = 11$ , 1H-C(1)); 7,50-8,50 (m, 4 arom. H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  (419,94) Ber. C 68,4 H 5,0 N 13,3% Gef. C 68,8 H 4,8 N 13,0%

*Herstellung von 2-Hydroxyimino-6-methoxy-spiro[*indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion* (19).* In einem Sulfierkolben werden 200 g 6-Methoxy-spiro[*indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion* zusammen mit 1,6 l MeOH und 140 ml Isopentylnitrit vorgelegt und auf 37° (Innentemp.) erwärmt. Zu der Suspension werden innert 40 Min. 120 ml konz. HCl-Lösung getropft, wobei die Temp. auf 45° steigt und Rotsfärbung eintritt. Nach 5 Std. Röhren bei RT. werden die abgeschiedenen Kristalle (160 g) abfiltriert. Zur Reinigung wird das rosa Kristallat in einer *Soxhlet*-Apparatur mit MeOH extrahiert. Entfernen des Lösungsmittels i.V. ergibt 145 g (64%) **19** als weisse kristalline Verbindung vom Smp. 220-230°.

**Herstellung von 20-26.** Bei der Hydrierung von 150 g **19** in 2,7 l Eisessig und 300 ml Acetanhydrid über 10proz. Pd/C bei 90° und 50 atm während 18 Std. wird nach Filtrieren und Einengen ein rotes Öl erhalten, das durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Äthanol 95:5 in die folgenden Verbindungen aufgetrennt wird:

a) 40 g (25,3%) (*1R\*,2R\**)-2-Acetylamoно-6-methoxy-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (**20**), Smp. 233-235°. -  $^1\text{H-NMR}$ : s. 7; 3,78 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ );

b) 36 g (22,8%) (*1R\*,2S\**)-2-Acetylamoно-6-methoxy-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (**21**), Smp. 235-238°. -  $^1\text{H-NMR}$ : s. 8; 3,78 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ );

c) 25 g (15,8%) (*1R\*,2R\**)-2-Acetylamoно-1'-äthyl-6-methoxy-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (**22**). Werden 38 g **22** 6 Std. unter Rückfluss in 400 ml 4N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gekocht und dieser Lösung nach dem Abkühlen 200 ml Chloroform unter starkem Rühren zugesetzt, so kristallisieren 27 g (70%) (*1R\*,2R\**)-2-Amino-1'-äthyl-6-methoxy-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (**23**) aus. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ ): 1,40 (t,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2,60 (*A*-Teil eines *ABX*-Systems,  $d \times d$ ,  $J_{\text{gem}}=15$ ,  $J_{\text{vic}}=6,5$ , 1 H-C(3)); 2,65 (s, 2 H-C(4)); 3,10 (*B*-Teil eines *ABX*-Systems,  $d \times d$ ,  $J_{\text{gem}}=15$ ,  $J_{\text{vic}}=6,5$ , 1 H-C(3)); 3,22 (d,  $J=10$ , 1 H-C(2')); 3,25-3,70 (m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3,58 (t,  $J=6,5$ , *X*-Teil eines *ABX*-Systems, H-C(2)); 3,92 (d,  $J=10$ , 1 H-C(2')); 3,80 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,65-7,25 (m, 3 arom. H);

d) 5 g (3,2%) (*1R\*,2S\*,3S\**)-2-Acetylamoно-3-hydroxy-6-methoxy-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (**24**). -  $^1\text{H-NMR}$ . (DMSO): 1,90 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,50 (d,  $J=16$ , 1 H-C(4)); 2,68 (d,  $J=16$ , 1 H-C(4)); 2,88 (d,  $J=10$ , 1 H-C(2)); 3,58 (d,  $J=10$ , 1 H-C(2)); 3,73 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,22 (t,  $J=8$ , H-C(2)); 4,79 (t,  $J=6$ , H-C(3)); 5,48 (d,  $J=6$ , 1 H, HO); 6,68-7,32 (m, 3 arom. H); 7,45 (s, 1 H, HN); 8,20 (d,  $J=7$ , 1 H, HN);

e) 52 g (32,9%) (*3aR\*,8R\*,8aR\**)-3a-Acetylaminomethyl-8-hydroxy-5-methoxy-3,3a,8,8a-tetrahydro-indeno[2,3-b]pyrrol-2(1H)-on (**25**), Smp. 223-225°. Zu 250 ml 2N KOH werden 25 g **25** gegeben und 3 Std. bei 100° gerührt, dann abgekühlt und mit konz. HCl-Lösung, auf pH 8 gestellt. Nach Sättigen mit NaCl wird 10mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte werden gesammelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Nach dem Eindampfen wird mit äthanolischer HCl-Lösung versetzt: 19,6 g (92%) (*3aR\*,8R\*,8aR\**)-3a-Aminomethyl-8-hydroxy-5-methoxy-3,3a,8,8a-tetrahydro-indeno[2,3-b]pyrrol-2(1H)-on-hydrochlorid (**26** · HCl), Smp. 240° (Zers.). -  $^1\text{H-NMR}$ . (DMSO): 2,42 (d,  $J=16$ , 1 H-C(3)); 2,85 (d,  $J=16$ , 1 H-C(3)); 3,25 (d,  $J=18$ , 1 H von  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ); 3,40 (d,  $J=18$ , das zweite H von  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ); 3,80 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,08 (s, H-C(8)); 4,62-5,64 (s, 1 H, HO); 6,78-7,50 (m, 3 arom. H); 7,05 (s, 1 H, HN); 7,22 (s, 3 H,  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (284,75) Ber. C 54,9 H 6,0 Cl 12,3 N 9,8% Gef. C 54,7 H 6,1 Cl 12,4 N 9,6%

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. G. Barker & N. H. Cromwell, J. Amer. chem. Soc. 73, 1051 (1951).
- [2] J. M. Bastian, K. Hasspacher & M. Strasser, Swiss Patent 556837.
- [3] A. A. Bothner-By, Adv. magn. Res. 1, 195 (1965).
- [4] U. Kramer, A. Guggisberg & H. Schmid, Helv. 61, 1342 (1978).
- [5] R. Y. Thrift, J. chem. Soc. (C) 1967, 288.
- [6] H. P. Weber, Sandoz AG, Basel, unveröffentlichte Ergebnisse.