

2-Amino-3-cyano-dihydroindol-5-one, 3. Mitt.<sup>1)</sup>:

## Beiträge zur chemischen Reaktivität einer neuen Verbindungsklasse

Kurt Eger<sup>a)</sup>\* und Martina Frey<sup>b)</sup><sup>a)</sup> Pharmazeutisches Institut der Universität, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen<sup>b)</sup> Apotheke des Klinikums Großhadern, Marchioninstr. 15, 8000 München 70

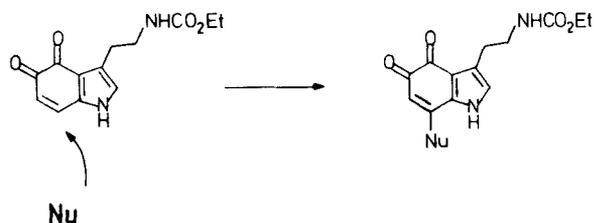
Eingegangen am 18. Juli 1991

Die chemische Reaktivität cytostatisch wirksamer 5-Indolonderivate wird untersucht, um Vorstellungen über ihr Verhalten in biologischen Systemen zu erhalten. Versuche zur Dienon-Phenol-Umlagerung mißlingen, bei der Aromatisierung von **1b** entsteht das Phenolderivat **3 $\alpha$** . Hydrolyse der Indolone **1a,b** mit wäßriger NaOH führt zur Esterverseifung (**4a,b**). In konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> werden die Säureamide **5a,b,d** erhalten. In ethanolischer HCl bilden sich die Ammoniumsalze **6a,b,d**. Acylierung von **1a** zu **8** weist das endocyclische N-Atom als nukleophiles Zentrum aus. Starke Elektrophile wie Benzaldehyd addieren an **1b** in Pos. 4, schwächere wie Acetylendicarbonsäuredimethylester (ADC) reagieren erst nach Nitrilverseifung (**5b,d**) zu **11** und **12**. Nukleophile wie Wasser, Ethanol, *n*-Propylamin addieren an die  $\Delta^6$ -Doppelbindung zu **14-16**.

2-Amino-3-cyano-dihydroindol-5-ones, III<sup>1)</sup>: Reports on the Chemical Reactivity of a New Class of Compounds

The chemical reactivity of cytotoxic 5-indolone derivatives is examined in order to get ideas about their behaviour in biological systems. Dienone-phenol-rearrangement preserving the indole ring system could not be achieved, aromatization of **1b** gives the phenol derivative **3 $\alpha$** . In diluted NaOH ester hydrolysis occurs (**1a,b**  $\rightarrow$  **4a,b**). Hydrolysis in conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> yields the amides **5a,b,d**. In ethanolic HCl the ammonium salts **6a,b,d** are formed. Acylation of **1a** to **8** reveals the endocyclic N-atom as the nucleophilic center. Benzaldehyde being a strong electrophile adds to **1b** in position 4. Weaker electrophiles such as dimethyl acetylenedicarboxylate (ADC) only react with the amides **5b,d** to give **11** and **12**. Nucleophiles (water, ethanol, *n*-propylamine) add to the  $\Delta^6$ -doublebond yielding **14-16**.

Die biologische Aktivität von Wirkstoffen läßt sich häufig mit ihrer chemischen Reaktivität erklären; z.B. stellten kürzlich Cai et al. einen Zusammenhang her zwischen der neurotoxischen Wirkung des Tryptamin-4,5-dions und dessen Fähigkeit, Nucleophile an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung zu addieren<sup>2)</sup>.



Schema 1

In ähnlicher Weise könnten sich die von uns auf ihre biologische Aktivität hin untersuchten 5-Indolone verhalten, weshalb im folgenden das Reaktionsvermögen dieser neuen Verbindungsklasse untersucht wird.

## 1) Oxidation/Reduktion

Zunächst war angestrebt, mit reduktiver oder oxidativer Aromatisierung über eine Dienon-Phenol-Umlagerung zu Derivaten des Serotonins zu kommen. Es zeigt sich, daß **1b** gegen Oxidationsmittel unempfindlich ist. Reduktion mit Zink führt dagegen zur Hydrierung der  $\Delta^6$ -Doppelbindung (Verb. **2**), bzw. zur Ringöffnung im Pyrrolteil (Verb. **3 $\alpha$ ,3 $\beta$** ), wie es unter ähnlichen Bedingungen von Tsuda an Santonin beobachtet wurde<sup>3)</sup>.

Dabei entsteht vorwiegend **3 $\alpha$**  und nicht das Amidin **3 $\beta$** . Bereits Wamhoff et al. berichteten über das Auftreten der

Di-Aminomethylen-Struktur in substituierten Furanonen<sup>4)</sup>. Vermutlich ist die starke Konjugation der Enaminonitrilkomponente die Ursache für die relative Stabilität von **3 $\alpha$** <sup>5)</sup>.

**1d** zeigt ein zu **1b** abweichendes Verhalten, welches derzeit noch untersucht wird.

**1c** zersetzt sich unter den gewählten Bedingungen, hier macht sich das Fehlen des stabilisierenden Phenylrestes an N-1 bemerkbar.

Das Versagen der oxidativen und reduktiven Methoden zur Aromatisierung der 5-Indolone ist in der angulären Methylgruppe zu suchen. Befindet sich an dieser Position eine Hydroxygruppe, gelingt die Aromatisierung durch Wasserabspaltung relativ leicht<sup>6)</sup>.

## 2) Verhalten gegenüber Lauge

Längere Behandlung der Ester **1a** und **1b** mit verd. wäßriger NaOH bei Raumtemp. führt zur Esterverseifung (**4a,b**). Versuche, die entstandenen Säuren zu decarboxylieren, sind bislang erfolglos geblieben. Verwendung höherkonz. NaOH führt zur Zersetzung.

## 3) Verhalten gegenüber Säuren

Gegenüber Säuren verhalten sich die 5-Indolone unterschiedlich.

In konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ist die Nitrilgruppe in die entspr. Säureamide **5a**, **5b** und **5d** umwandelbar. Die Reaktion bleibt auf dieser Stufe stehen. **1c** ist nach dieser Methode nicht zum Säureamid zu verseifen. Halbkonz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hat bei Raumtemp. auf **1b** keinen Effekt, während das esterfreie **1d** an die  $\Delta^6$ -Doppelbindung Wasser anlagert (**15**).



**Tab. 1:** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR Daten des neutralen Indolons **1b** mit der protonierten Form **6b** im Festkörper- bzw. Lösungsmittelspektrum

Kohlenstoff	<b>1b</b>	<b>1b</b>	<b>6b</b>	<b>6b</b>
	([d <sub>6</sub> ]-DMSO)	(Fest)	(Fest)	([d <sub>6</sub> ]-DMSO)
	( $\delta = \text{ppm}$ )			
CH <sub>3</sub>	34 q	34	33	33 q
OCH <sub>3</sub>	51 q	52	53	52 q
C-3	64 s	64	88	76 s
C-7a	70 s	71	75	72 s
C-4	101 d	103	99	99 d
CN	115 s	118	115	113 s
C-6	134 d	136	137	132 d
C-7	142 s	140	139	142 s
C-3a	163 s	164	165	162 s
C-2	172 s	173	169	172 s
Ester	165 s	164	165	164 s
C-5	179 s	180	181	176 s
Carom.	129 d 3x	128 2x	128	129 d
	130 d 2x	130	131 4x	130 d 2x
	134 s	132 2x	134	130 d 2x
			133 s	

C-H-Kopplungsmusters im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum in [d<sub>6</sub>]-DMSO ausgeschlossen werden. Es treten weder ein Triplett (C-4 protoniert) noch ein zusätzliches Dublett (C-3 protoniert) auf. Der Vergleich von Lösungs- und Festkörper- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren gibt keine großen Unterschiede. Lediglich die Tieffeldverschiebung des C-3-Signals ist im Festkörper-NMR noch stärker ausgeprägt (Tab. 1). Demnach liegen die Verbindungen **6a**, **6b** und **6d** sowohl in Lösung als auch in festem Zustand als Ammoniumsalze vor.

#### 4) Elektrophile und Nukleophile

Da die Aminogruppe protoniert wird, ist zu klären, ob sie auch das reaktive Zentrum gegenüber Elektrophilen darstellt. Theoretisch könnten in den 5-Indolonen auch C-3, C-4 und die O-Funktion an C-5 in Frage kommen.

Tatsächlich erfolgt Acetylierung von **1b** an der Aminogruppe mit nachfolgendem Ringschluß zu dem Tricyclus **7**. **1a** wird dagegen an N-1 acetyliert unter Bildung von **8**. Damit erweist sich das endocyclische N als nukleophiles Zentrum. **9** ist aus **5a** oder aus **8** zu erhalten.

Die Acetylierung der an C-7 unsubstituierten Verbindungen **1c** und **1d** verläuft dagegen weniger eindeutig. Sie ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Ringschlußversuche an der Enaminonitrilteilstruktur mit Dimethylformamid/Formamid/Ameisensäure<sup>11,12</sup>, Ameisensäure<sup>12</sup> oder Triethylorthoformiat/Ammoniak<sup>13</sup> schlugen ebenso fehl, wie Versuche an der Enaminocarbamoylstruktur mit salpetriger Säure<sup>14</sup> oder SOCl<sub>2</sub><sup>14,15</sup>. Mit Benzaldehyd bildet **1b** keine Schiff'sche Base, sondern das Substi-

tutionsprodukt **10** an C-4. Mit ADC reagieren **1b** und **1d** nicht. Dagegen entstehen aus den Säureamiden **5b,d** die Addukte **11** und **12**. Beiden ist die Maleatstruktur zuzuordnen. Das (*E*)-Isomer von **12** cyclisiert sofort zu **13**.

Eine Reaktion mit anderen Elektrophilen wie Propiolsäuremethyl-ester, Methylvinylketon oder Acrolein gelingt nicht.

Danach stellt sich die Reaktivität der 5-Indolone wie folgt dar:

Anlagerungen erfolgen sowohl an der Aminogruppe als auch an C-4. Bei der Reaktion mit Säuren wird die 2-Aminogruppe protoniert. Mit Elektrophilen reagieren die 5-Indolone bevorzugt als vinyloge Enamine und nicht als vinyloge Säureamide. Die ungewöhnlich weit hochfeldverschobene Lage des C-4-Signals (101 ppm) bestätigt den Elektrotenreichtum dieser Position.

Demnach müßte die Carbonylfunktion an C-5 in Konjugation mit der  $\Delta^6$ -Doppelbindung stehen und an C-7 unsubstituierte 5-Indolone müßten leicht nukleophil angreifbar sein. Tatsächlich reagiert **1d** mit Ethanolat: Es erfolgt ausschließlich Addition an die  $\Delta^6$ -Doppelbindung zu **14**, vgl. auch<sup>16</sup>. Im sauren Milieu reagieren so schwache Nukleophile wie Wasser und Ethanol zu **15** und **14**, n-Propylamin zu **16**.

Wie das bereits erwähnte Tryptamin-4,5-dion<sup>2)</sup> (Schema 1) verhält sich **1c** in einer *Diels-Alder*-Reaktion als Dienophil. Mit Dimethylbutadien entsteht **17**. Die am N oder an C-7 substituierten Verbindungen reagieren aus sterischen Gründen nicht.

Die Cytotoxizität der C-7 unsubstituierten 5-Indolone **1**<sup>1)</sup> läßt sich vermutlich mit der hohen Elektrophilie an C-7 erklären. Hier könnten sich kovalente Bindungen zu Proteinen ausbilden und deren Aktivität beeinflussen.

Wir danken Herrn PD Dr. K. Albert vom Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen für die Aufnahme der Festkörper- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren.

#### Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparat Büchi 510, unkorrigiert.- IR-Spektren: Perkin Elmer FT-IR-Spektrometer 1750, KBr-Preßtechnik.-  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Bruker AC 80-Spektrometer (80 MHz), [d<sub>6</sub>]-DMSO/TMS als interner Standard.- Elementaranalysen: Abt. Elementaranalyse des Anorganisch-Chemischen Institutes der Univ. Tübingen.- Massenspektren: Abt. für Massenspektroskopie des Organisch-Chemischen Institutes der Univ. Tübingen.

Die Indolone **1a-1d**<sup>15)</sup> wurden nach Lit.-Vorschrift hergestellt.

#### 2-Amino-3-cyano-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-indol-7-carbonsäuremethylester (**2**)

1.0 g (3.2 mmol) **1b** wird in Toluol/Ethanol/Wasser = 30/10/1 zum Sieden erhitzt. Im Abstand von 30 min gibt man je 1 g Zinkstaub zu (Gesamtdauer der Reaktion 1.5 h). **1b** geht dabei vollständig in Lösung. Nach der Reaktion wird das Zink abgetrennt und mit Aceton ausgewaschen. Die Lösung wird so lange am Rotationsverdampfer eingeeengt, bis ein schaumiger Rückstand verbleibt, der **2** und **3** enthält. Ausb. 1.0 g (93%). Die Verbindungen werden sc an 140 g Kieselgel (0.05-0.2 mm) mit Ethylacetat/Chloroform = 3/7 als Fließmittel gereinigt. In der 2. Fraktion befindet sich **2**, es fällt nach Einengen der Lösung und Anreiben mit Ethanol aus. Beiges Pulver, Schmp. 290°C (Z) (Ethanol), Ausb. 0.08 g (8%).- C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (323.4) Ber. C 66.9 H 5.30 N 13.0 Gef. C 66.8 H 5.34 N

Tab. 2: Physikochemische und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der Indole 4a, b und 5a, b, d.

Verb.	Ausb. in%	Schmp. (°C)	Summenformel (M <sub>r</sub> )	Elementaranalysen	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H-4	H-6	H-7	Aromat
4a	99%	243 (Ethanol)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (231.2)	ber.: C 57.1 H 3.92 N 18.2 gef.: C 57.1 H 3.96 N 18.1	1.6s	--	5.43d	6.51d	--	--
4b	88%	242 (Ethanol)	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (307.3)	ber.: C 66.4 H 4.26 N 13.7 gef.: C 66.4 H 4.29 N 13.6	2.0s	--	5.9d	6.4d	--	7.4m, 5H
5a	98%	253 (Methanol)	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (263.3)	ber.: C 54.8 H 4.90 N 15.9 gef.: C 54.6 H 5.00 N 15.9	1.6s	3.8s	5.9d	6.5d	--	--
5b	60%	276 (Ethanol)	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (339.4)	ber.: C 63.7 H 5.05 N 12.4 gef.: C 63.8 H 5.09 N 12.3	2.0s	3.2s	5.97d	6.18d	--	7.3m, 5H
5d	98%	264 (Methanol)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (281.3)	ber.: C 68.3 H 5.37 N 14.9 gef.: C 68.5 H 5.39 N 14.9	1.5s	--	5.81d	5.86dd	6.73d	7.4m, 5H

13.2.- MS (70 eV): m/z = 323 (M<sup>+</sup>).- IR: 3138-3340 (NH<sub>2</sub>), 2204 (CN), 1733 (Estercarbonyl), 1678 (Keton), 1653 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.6 (s; CH<sub>3</sub>), 2.23 (d; J = 3 Hz, H-6), 2.34 (s; H-6), 3.1 (s; OCH<sub>3</sub>), 3.37 (d; J = 3 Hz, H-7), 5.1 (s; H-4), 7.3 (m; 5H arom.), 7.6 (s; NH<sub>2</sub>).

3-(2-Amino-2-anilino-1-cyano-vinyl)-5-hydroxy-2-methyl-benzoesäure-methylester (3)

3a läßt sich aus der 1. Fraktion der unter 2 beschriebenen sc Trennung erhalten. Beim Einengen entsteht ein Schaum, der Spuren der isomeren Verbindung 3b enthält, die über Kieselgel (0.05-0.02 mm) mit Toluol/Ethylacetat = 1/1 als Fließmittel abgetrennt wird. Hellbeiges Pulver, zersetzlich, Schmp. 54-74°C (Ethanol), Ausb. 0.6 g (81%).- C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (323.4) Ber. C 66.9 H 5.30 N 13.0 Gef. C 66.9 H 5.31 N 12.9.- MS (70 eV): m/z = 322 (M - 1)<sup>+</sup>.- IR: 3339-3461 (NH<sub>2</sub>; NH), 2166 (CN), 1714 (Estercarbonyl), 1626 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (Tautomerengemisch): δ (ppm) = 2.2 und 2.3 (s; CH<sub>3</sub>), 3.7 und 3.8 (s; OCH<sub>3</sub>), 5.9 und 6.2 (s; NH<sub>2</sub>), 6.8-7.3 (m; 7H arom.), 7.9 und 8.4 (s; NH), 9.3 und 9.5 (s; OH).

2-Amino-3-cyano-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1H-indol-7-carbonsäure (4a)

0.5 g (2.3 mmol) 1a werden 2 h bei Raumtemp. in 10 ml 8.5proz. NaOH gerührt; 18proz. HCl fällt die freie Säure 4a: zinnoberrotes Pulver, Daten: Tab. 2.

2-Amino-3-cyano-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-indol-7-carbonsäure (4b)

Analog zu 4a bildet sich aus 0.5 g (1.6 mmol) 1b die Säure 4b: gelborangefarbenes Pulver, Daten: Tab. 2.

2-Amino-3-carbamoyl-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1H-indol-7-carbonsäuremethylester (5a)

0.5 g (2.3 mmol) 1a werden 2 h bei Raumtemp. in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gerührt. Danach gibt man den Ansatz auf Eis und neutralisiert vorsichtig mit Ammoniak. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Wasser, Ethanol und Ether gewaschen: zinnoberrotes Pulver, Daten: Tab. 2.

2-Amino-3-carbamoyl-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-indol-7-carbonsäuremethylester (5b)

Analog 5a erhält man aus 0.5 g (1.5 mmol) 1b das Säureamid 5b. Daten: Tab. 2.

2-Amino-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-indol-3-carbonsäureamid (5d)

Analog zu 5a erhält man aus 0.5 g (1.9 mmol) 1d 5d. Als Nebenprodukt entsteht 15, das durch Umkristallisieren aus Methanol entfernt werden kann. Helles maisgelbes Pulver, Daten: Tab. 2.- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 34

(q; CH<sub>3</sub>), 68 (s; C-7a), 86 (s; C-3), 102 (d; C-4), 128 (d; C-6), 129 (d; 2 C arom.), 129 (d; C arom.), 130 (d; 2 C arom.), 133 (s; C arom.), 140 (d; C-7), 163 (s; C-3a), 167 (s; C-2), 167 (s; CONH<sub>2</sub>), 182 (s; C-5).

2-Amino-3-cyano-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1H-indol-7-carbonsäuremethylester-hydrochlorid (6a)

Durch Rühren von 0.5 g (2.3 mmol) 1a in HCl-gesättigtem Ethanol bildet sich innerhalb 1 h das entspr. Hydrochlorid 6a. Der Niederschlag wird mit wasserfreiem Ethanol gewaschen, Zugabe von Wasser zerstört das Salz. Maisgelbes Pulver, Schmp. 241°C (Ethanol), Ausb. 0.59 g (91%).- C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · HCl (281.7) Ber. C 51.2 H 4.27 N 14.9 Gef. C 51.0 H 4.29 N 14.9.- IR: 3132-3400 (NH<sub>2</sub>; NH), 2227 (CN), 1718 (Estercarbonyl), 1675 (Keton), 1636 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.7 (s; CH<sub>3</sub>), 3.8 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.06 (d; J = 1.5 Hz, H-4), 6.83 (d; J = 1.5 Hz, H-6), 7.9 (s; NH<sub>2</sub>), 8.5 (s; NH).

2-Amino-3-cyano-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-indol-7-carbonsäuremethylester-hydrochlorid (6b)

Analog zu 6a wird aus 0.5 g (1.6 mmol) 1b 6b dargestellt. Maisgelbes Pulver, Schmp. 245-251°C (Ethanol), Ausb. 0.33 g (58%).- C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · HCl (357.8) Ber. C 60.4 H 4.51 N 11.7 Gef. C 60.5 H 4.53 N 11.7.- IR: 3064-3316 (NH<sub>2</sub>), 2469-2647 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2226 (CN), 1714 (Estercarbonyl), 1685 (Keton), 1627 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2.1 (s; CH<sub>3</sub>), 3.2 (s; OCH<sub>3</sub>), 5.99 (d; J = 1.6 Hz, H-4), 6.46 (d; J = 1.6 Hz, H-6), 7.3-7.6 (m; 5H arom.), 8.5 (s; NH<sub>2</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 1.

2-Amino-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-indol-3-carbonitril-hydrochlorid (6d)

Analog zu 6a wird aus 0.5 g (1.9 mmol) 1d 6d dargestellt. Das Salz fällt als Öl an und kann mit Ether kristallisiert werden. Blaßgelbes Pulver, Schmp. 210°C (Ethanol), Ausb. 0.09 g (15%).- C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O · HCl (299.8) Ber. C 64.1 H 4.71 N 14.0 Gef. C 64.3 H 4.73 N 14.0.- IR: 3013-3346 (NH<sub>2</sub>), 2466-2762 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2225 (CN), 1668 (Keton), 1604 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.46 (s; CH<sub>3</sub>), 5.83 (s; H-4), 6.07 (d; J = 10 Hz, H-6), 6.81 (d; J = 10 Hz, H-7), 7.4-7.6 (m; 5H arom.), 8.7 (s; NH<sub>2</sub>).

2,8a-Dimethyl-4,6-dioxo-9-phenyl-3,4,6,8a-tetrahydro-9H-pyrimido[4,5-b]indol-8-carbonsäuremethylester (7)

0.5 g (1.6 mmol) 1b werden in 20 ml Acetanhydrid/Eisessig (3/1) 45 min auf 100°C (Ölbadtemp.) erhitzt. Das Gemisch wird auf Eis gegeben, der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbes Pulver, Schmp. 288°C (Ethanol), Ausb. 0.42 g (72%).- C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (363.4) Ber. C 66.1 H 4.72 N 11.6 Gef. C 66.0 H 4.73 N 11.5.- IR: 3438 (NH<sub>2</sub>), 1733 (Estercarbonyl), 1664 (C=O, C-6), 1631 (C=O, C-4) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2.03 (s; CH<sub>3</sub>), 2.17 (s; CH<sub>3</sub>), 3.2 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.34 (d; H-5), 6.44 (d; H-7), 7.1-7.5 (m; 5H arom.), 12.3 (s; NH).- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 21.6 (q;

CH<sub>3</sub>), 33.7 (q; CH<sub>3</sub>), 52.0 (q; OCH<sub>3</sub>), 69.6 (s; C-8a), 94.7 (s; C-4a), 111.4 (d; C-5), 128.8 (d; C arom.), 129.2 (d; 2 C arom.), 130.1 (d; 2 C arom.), 133.1 (d; C-7), 135.9 (s; C arom.), 144.5 (s; C-6), 157.9 (s; C-4b), 165.1, 165.3, 165.8, 167.4 (s; C-4; C-2; C-9a; C=O Ester), 182.2 (s; C=O, C-6).

*1-Acetyl-2-amino-3-cyano-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1H-indol-7-carbonsäuremethylester (8)*

Analog zu **7** wird aus 0.5 g (2.3 mmol) **1a** **8** dargestellt. Dunkelrotes Pulver, Schmp. 241°C (Methanol), Ausb. 0.5 g (86%).- C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (287.3) Ber. C 58.5 H 4.56 N 14.6 Gef. C 58.5 H 4.59 N 14.6.- IR: 3380 (NH), 2212 (CN), 1708 (Estercarbonyl), 1650 (Keton), 1631 (Amid), 1608 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.7 (s; CH<sub>3</sub>), 2.2 (s; CH<sub>3</sub>), 3.8 (s; OCH<sub>3</sub>), 5.7 (s; H-4), 6.6 (s; H-6), 9.4 (s; 1/2 NH<sub>2</sub>), 11.9 (s; 1/2 NH<sub>2</sub>).

*1-Acetyl-2-amino-3-carbamoyl-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1H-indol-7-carbonsäuremethylester (9)*

Analog zu **7** wird aus 0.26 g (1 mmol) **5a** in 8 ml Acetanhydrid/Eisessig dargestellt. **9** fällt bereits während des Erhitzens aus: dunkelrotes, samtartiges Pulver, Schmp. 262°C, Ausb. 0.25 g (84%).- C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (305.3) Ber. C 55.1 H 4.95 N 13.8 Gef. 55.1 H 4.96 N 13.8.- IR: 3367-3438 (NH<sub>2</sub>), 1718 (Estercarbonyl), 1635 (Amid) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.7 (s; CH<sub>3</sub>), 2.2 (s; CH<sub>3</sub>), 3.8 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.2 (s; H-4), 6.6 (s; H-6), 9.1 (s; NH<sub>2</sub>), 12.1 (s; NH<sub>2</sub>).

*4-Benzyliden-3-cyano-2-imino-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-2,4,5,7a-tetrahydro-1H-indol-7-carbonsäuremethylester (10)*

0.8 g (2.5 mmol) **1b** und 5 ml Benzaldehyd werden in 40 ml Cyclohexan mit DMF/HCl als Katalysator solange unter Rückfluß erhitzt, bis **1b** verbraucht ist (ca. 3 h). Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Zum öligen Rückstand gibt man 37proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung und neutralisiert mit konz. NH<sub>3</sub>. Diese Mischung wird unter starkem Rühren auf Eis gegeben. Der Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. Braunrotes Pulver, Schmp. 245°C (Ethanol), Ausb. 0.53 g (52%).- C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (409.4) Ber. C 73.3 H 4.68 N 10.3 Gef. C 73.2 H 4.68 N 10.2.- IR: 3436 (NH), 2193 (CN), 1724 (Estercarbonyl), 1632 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2.0 (s; CH<sub>3</sub>), 3.1 (s; OCH<sub>3</sub>), 5.8 (s; =C-H), 6.1 (s; H-6), 7.2 (m; 11 H arom., NH).- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 35 (q; CH<sub>3</sub>), 52 (q; OCH<sub>3</sub>), 66 (s; C-3), 71 (s; C-7a), 116 (s; CN), 127 (d; C-4'; Benzyliden), 129 (d; 6 C arom.), 130 (d; 4 C arom.), 134 (s; C arom.), 134 (d; C-6), 140 (s; C-4), 140 (s; 1 C arom.), 141 (s; C-7), 165 (s; C-3a), 178 (s; C-5).

*2-(2-Amino-3-carbamoyl-5,7a-dihydro-7-methoxycarbonyl-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-indol-4-yl)-2-butendicarbonsäuredimethylester (11)*

1.7 g (5 mmol) **5b** in 5 ml Ethanol werden bei Raumtemp. mit 0.8 g (6 mmol) ADC versetzt. Der Niederschlag wird aus Methanol rasch umkristallisiert. Dunkelrote Kristalle, Schmp. 220°C (Methanol), Ausb. 1.66 g (69%).- C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (481.5) Ber. C 59.9 H 4.82 N 8.7 Gef. C 60.1 H 4.83 N 8.7.- IR: 3221-3434 (NH<sub>2</sub>), 1746 und 1723 (2 x Estercarbonyl), 1662 (Keton), 1637 (Säureamid), 1625 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2.0 (s; CH<sub>3</sub>), 3.1, 3.59, 3.67 (3 x s; OCH<sub>3</sub>), 5.5 (s; =C-H), 6.0 (s; H-6), 7.4 (m; 5H arom.).- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 31 (q; CH<sub>3</sub>), 50, 51, 52 (3 x q; OCH<sub>3</sub>), 73 (s; C-7a), 99 (s; C-3), 103 (s; C-4), 110 (d; C-4''), 129 (d; 3 C arom.), 130 (d; 2 C arom.), 133 (s; C arom.), 135 (d; C-6), 139 (s; C-4'), 144 (s; C-7), 164 (s; C-3a), 164, 165, 166 (3 x s; C=O, Ester), 168 (s; C-2), 168 (s; CONH<sub>2</sub>), 174 (s; C-5).

*2-(2-Amino-3-carbamoyl-5,7a-dihydro-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-indol-4-yl)-2-butendicarbonsäuredimethylester (12)*

0.5 g (1.9 mmol) **5d** und 0.4 g (3 mmol) ADC werden bei Raumtemp. in 5 ml Methanol gerührt. Nach 20 h ist die Ausgangsverbindung vollständig

umgesetzt. Hellrotes Pulver, Schmp. 190°C (Methanol), Ausb. 0.61 g (76%).- C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (423.4) Ber. C 62.4 H 5.00 N 9.9 Gef. C 62.3 H 5.02 N 9.9.- IR: 3409 (NH<sub>2</sub>), 1715 (Estercarbonyl), 1658 (Keton), 1640 (Säureamid), 1604 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.5 (s; CH<sub>3</sub>), 3.59 (s; OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s; OCH<sub>3</sub>), 5.3 (s; =C-H), 5.73 (d; J = 9.8 Hz, H-6), 6.68 (d; J = 9.8 Hz, H-7), 7.5 (m; 5H arom.).- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 32 (q; CH<sub>3</sub>), 50 (q; OCH<sub>3</sub>), 51 (q; OCH<sub>3</sub>), 72 (s; C-7a), 97 (s; C-3), 103 (s; C-4), 110 (d; =C-H), 129 (d; C-6), 129 (d; 2 C arom.), 129 (d; C arom.), 130 (d; 2 C arom.), 132 (s; C arom.), 137 (d; C-7), 144 (s; C=C), 164 (s; C-3a), 165 (2 x s; C=O, Ester), 169 (s; C-2), 169 (s; CONH<sub>2</sub>), 177 (s; C-5).

*1-Carbamoyl-3a,7-dihydro-2-imino-3a-methyl-7-oxo-1-phenyl-2H-pyrano[3,2-e]indol (13)*

Nach Einengen der Mutterlauge von **12** erhält man **13** als Nachfällung. Gelbes Pulver, Schmp. 168°C (Ethanol), Ausb. 0.14 g (19%).- C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (391.4) Ber. C 64.4 H 4.38 N 10.7 Gef. C 64.5 H 4.39 N 11.8.- IR: 3227-3367 (NH), 1721 (Lacton), 1680 (Estercarbonyl), 1640 (Säureamid), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.6 (s; CH<sub>3</sub>), 3.5 (s; OCH<sub>3</sub>), 6.37 (s; =C-H), 5.98 (d; J = 9.8 Hz, H-6), 6.82 (d; J = 9.8 Hz, H-7), 7.5 (m; 5H arom.).- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 34 (q; CH<sub>3</sub>), 50 (q; OCH<sub>3</sub>), 68 (s; C-7a), 89 (s; C-3), 106 (s; C-4), 121 (d; C-4'), 129 (d; C-6), 129 (d; 3 C arom.), 130 (d; 2 C arom.), 132 (s; C arom.), 138 (s; C-4'), 139 (d; C-7), 161, 162, 163 (3 x s; C-5, C-2, C-3a), 165, 166 (2 x s; Ester, CONH<sub>2</sub>), 179 (s; Lacton).

*2-Amino-7-ethoxy-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-indol-3-carbonitril (14)*

0.5 g (1.9 mmol) **1d** werden mit 3 ml Ethanol und 0.5 g konz. HNO<sub>3</sub> 3 d bei Raumtemp. gerührt. Man gibt die Mischung auf Eis und neutralisiert mit konz. NH<sub>3</sub>. Isomerenmisch, beige-grünes Pulver, Schmp. 249°C (Ethanol), Ausb. 0.4 g (69%).- C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (309.4) Ber. C 69.9 H 6.19 N 13.6 Gef. C 69.6 H 6.23 N 13.5.- IR: 3176-3466 (NH<sub>2</sub>), 2196 (CN), 1661 (C=O), 1646 (C=C) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.1 (t; CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.3 (s; CH<sub>3</sub>), 2.4 (m; 2H; H-6), 3.5 (q; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.13 (s; H-4), 7.4 (m; 5H arom.), 7.7 (s; NH<sub>2</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 18.4 (q; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.4 (q; CH<sub>3</sub>), 36.7 (t; C-6), 63.0 (t; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.5 (s; C-3), 70.8 (s; C-7a), 77.1 (d; C-7), 100.4 (d; C-4), 116.1 (s; CN), 128.8 (d; C arom.), 129.0 (d; 2 C arom.), 129.7 (d; 2 C arom.), 133.6 (s; C arom.), 162.6 (s; C-3a), 167.9 (s; C-2), 188.7 (s; C-5).

*2-Amino-7-hydroxy-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-indol-3-carbonitril (15)*

0.5 g (1.9 mmol) **1d** werden in 5 ml halbkonz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 d bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Lösung auf wenig Eis gegeben und vorsichtig mit konz. NH<sub>3</sub> neutralisiert. Blaßgelbes Pulver, Isomerenmisch, Schmp. 206-209°C (Ethanol), Ausb. 0.4 g (74%).- C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (281.3) Ber. C 68.3 H 5.37 N 14.9 Gef. C 68.5 H 5.39 N 14.9.- IR: 3175-3416 (NH<sub>2</sub>, OH), 2215; 2191 (CN), 1657 (Keton) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.2 (s; CH<sub>3</sub>), 2.3 (m; 2H; H-6), 3.6 (m; H-7), 5.16 (s; H-4), 5.3 (d; OH), 7.4 (m; 5H arom.), 7.7 (s; NH<sub>2</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR: δ (ppm) = 25.3 (q; CH<sub>3</sub>), 42.1 (t; C-6), 63.9 (s; C-3), 69.2 (d; C-7), 71.6 (s; C-7a), 100.4 (d; C-4), 116.2 (s; CN), 128.6 (d; C arom.), 129.1 (d; 2 C arom.), 129.5 (d; 2 C arom.), 133.6 (s; C arom.), 162.7 (s; C-3a), 167.9 (s; C-2), 189.2 (s; C-5).

*2-Amino-7a-methyl-5-oxo-1-phenyl-7-n-propylamino-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-indol-3-carbonitril (16)*

0.5 g (1.9 mmol) **1d** werden in 3 ml n-Propylamin und 3 ml Ethanol bei Raumtemp. gerührt. Nach 8 h wird die Mischung mit 30 ml Wasser versetzt und mit 3 x 30 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die org. Phase wird

getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Zusatz von wenig Ethylacetat bilden sich bei Raumtemp. beige rhombische Kristalle. Beige-gelbes Pulver, Schmp. 181°C (Ethylacetat), Ausb. 0.25 g (41%).-  $C_{19}H_{22}N_4O$  (322.4) MS (70 eV):  $m/z = 322$  ( $M^+$ ).- IR: 3171-3435 ( $NH_2$ ), 2199 (CN stark), 1657 (Keton), 1620 ( $C=C$ )  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 0.86 (t;  $CH_2-CH_3$ ), 1.3 (s;  $CH_3$ ), 1.4 (m;  $CH_2$ ), 2.3 (m; 4H; N- $CH_2$ , H-6), 2.6 (m; H-7), 2.8 (s; NH), 5.13 (s; H-4), 7.4 (m; 5H arom.), 7.8 (s;  $NH_2$ ).

*2-Amino-5,5a,6,9a,9b-hexahydro-5-oxo-7,8,9b-trimethyl-1H-benzo [g]indol-3-carbonitril (17)*

Zu einer Suspension von 0.4 g (2 mmol) **1a** und 0.2 g Trichloressigsäure in 25 ml 60proz. Methanol tropft man 0.2 g (2.5 mmol) Dimethylbutadien unter Eiskühlung. Nach 2 h wird die Lösung mit konz.  $NH_3$  neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Blaßgelbes Pulver, Stereoisomerengemisch, Schmp. 295°C Zers. (Methanol), Ausb. 0.4 g (75%).-  $C_{16}H_{19}N_3O$  (269.4) Ber. C 71.4 H 7.00 N 15.6 Gef. C 71.5 H 7.03 N 15.5.- IR: 3100-3420 ( $NH_2$ , NH), 2210; 2195 (CN), 1685; 1660 (Keton)  $cm^{-1}$ .-  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.4-2.8 (m; 15 H, 3  $CH_3$ , 6H), 5.02 (s; H-4), 7.7 (s;  $NH_2$ , NH).-  $^{13}C$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 18.7 (q;  $J = 125$  Hz,  $CH_3$ ), 18.8 (q;  $J = 125$  Hz,  $CH_3$ ), 26.7 (q;  $J = 125$  Hz, C-9b- $CH_3$ ), 29.7 (m; C-6 oder C-9), 30.6 (m; C-9 oder C-6), 40.0 (m; C-5a oder C-9a), 41.1 (m; C-9a oder C-5a), 63.0 (s; C-3), 66.2 (s; C-9b), 100.5 (d;  $J = 110$  Hz, C-5), 116.5 (s; CN), 122.8 (s; C-7 oder C-8), 124.0 (s; C-8 oder C.7), 164.3 (s; C-3a), 169.9 (s; C-2), 191.1 (s; C-5).

## Literatur

2. Mitt.: M. Frey und K. Eger, Arch. Pharm. (Weinheim) 325, 545 (1992).
- P. Cai, J.K. Snyder, J.-C. Chen, R. Fine und L. Volicer, Tetrahedron Lett. 31, 969 (1990).
- K. Tsuda, E. Ohki, S. Nozoe und N. Ikekawa, J. Org. Chem. 26, 2614 (1961).
- Z. Huang und H. Wamhoff, Chem. Ber. 117, 622 (1984).
- H. Wamhoff, Adv. Heterocycl. Chem. 38, 299 (1985).
- U. Kuckländer, Tetrahedron 28, 5251 (1972).
- E.C. Friedrich, J. Org. Chem. 33, 413 (1968).
- K.L. Cook, M.J. Hughes und A.J. Waring, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1972, 1506.
- P.W. Hickmott, Tetrahedron 38, 1975 (1982).
- M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", 3. Aufl., S. 152, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1987.
- H.J. Roth und K. Eger, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 252 (1975).
- H. Pichler, G. Folkers, H.J. Roth und K. Eger, Liebigs Ann. Chem. 1986, 1485.
- R.L. Tolman, R.K. Robins und L.B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. 4, 230 (1968).
- H.J. Roth und K. Eger, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 186 (1975).
- W. Offermann, K. Eger und H.J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 168 (1981).
- U. Kuckländer und E.J. Edoho, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 697 (1980).
- K. Eger, G. Folkers, M. Frey, W. Zimmermann und G. Koop-Kirfel, Synthesis 1988, 632. [Ph977]