

P. Hoechst\*) und E. Röder

### 1,2-Cyclisierungsreaktionen an Indolderivaten, 4. Mitt.

## Zur Synthese von 1-Oxo-9-methyl-pyrrolo-[1,2-a]indol

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 18. Oktober 1974)

---

3-Methylindol läßt sich mit Acrylnitril zum 1-( $\beta$ -Cyanäthyl)-3-methylindol umsetzen. Die entsprechende Carbonsäure kann zum 1-Oxo-9-methyl-pyrrolo-[1,2-a]indol cyclisiert werden.

### Synthesis of 1-Oxo-9-methyl-pyrrolo-[1,2-a]indole

The reaction of 3-methyl-indole with acrylonitrile leads to 1-( $\beta$ -cyano-ethyl)-3-methyl-indole. By treatment with  $P_2O_5$  the corresponding carboxylic acid can be cyclised to 1-oxo-9-methyl-pyrrolo-[1,2-a]-indole.

---

1,2-Anellierte Indolderivate erscheinen als Grundkörper der als Antibiotika und Cytostatika verwendeten Naturstoffe Porfiromycin und Mitomycin pharmakologisch interessant. Deshalb sollten Versuche zur Synthese dieser Stoffklasse durchgeführt werden.

Vor einiger Zeit wurde ein einfaches Verfahren zur Darstellung von Pyrrolo-[1,2-a]-indolen gefunden<sup>1,2</sup>). Dabei werden 3-substituierte Indole mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff versetzt und der sich nach einigen Tagen bildende Komplex nach dem Entfernen des Lösungsmittels mit Ketonen zur Reaktion gebracht<sup>3</sup>). Zur Darstellung von Substanzen mit Porfiromycin- oder Mitomycin-ähnlicher Struktur ist jedoch die Synthese eines niedrig oder nicht substituierten Pyrrolo-[1,2-a]indols Voraussetzung. Ein solcher Grundkörper sollte sich nach dem oben zitierten Verfahren unter Verwendung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden als Reaktionspartner darstellen lassen.

Da zur Synthese eines Pyrrolo-[1,2-a]indols die Positionen 1 und 2 des Indols formal durch 3 C-Atome überbrückt werden müssen, bietet sich, analog der *Skraup*'-schen Synthese, die Verwendung von Acrolein als Reaktionspartner an. Die Reaktion des Komplexes mit Acrolein verläuft jedoch so heftig, daß alle Ansätze verharzen. Auch durch Abwandlung der Versuchsbedingungen ließ sich der Reaktionsver-

---

\* Auszug aus der Dissertation P. Hoechst, Bonn 1974.

1 E. Röder, Arch. Pharmaz. 305, 96 (1972).

2 E. Röder, Arch. Pharmaz. 305, 117 (1972).

3 E. Röder u. P. Hoechst, Arch. Pharmaz. 308, 775 (1975).

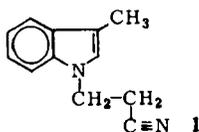
lauf nicht unter Kontrolle halten, weil sich der zähflüssige Komplex nur sehr schwer handhaben läßt.

Da die Darstellung des gewünschten Grundkörpers auch durch in Lösung durchgeführte Ansätze auf diese Weise nicht möglich war, sollte ein weiterer Syntheseweg gesucht werden.

Dabei wird versucht, zunächst ein 1-substituiertes Indolderivat darzustellen, das für einen Ringschluß zum Pyrroloindol geeignet erscheint. Brauchbare Zwischenprodukte sollten am leichtesten über eine *Michael*-Addition zugänglich sein.

Versuche zur basisch katalysierten Anlagerung von Acrolein und Vinyl-methylketon an 3-Methylindol scheiterten.

Als geeigneter Reaktionspartner erweist sich jedoch das Acrylnitril. 3-Methylindol wird in Dioxan gelöst und Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxid als Katalysator zugegeben. Anschließend wird frisch destilliertes Acrylnitril tropfenweise unter Rühren zugesetzt. Dabei tritt unter leichter Wärmeentwicklung eine Reaktion ein; das Reaktionsprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Die spektroskopischen Daten zeigen, daß sich 1-( $\beta$ -Cyanäthyl)-3-methyl-indol (**1**) gebildet hat.



Es sollte nun versucht werden, **1** zum 1-Oxo-9-methyl-pyrrolo-[1,2-a]indol umzusetzen.

Verbindungen dieser Art sind bereits in der Literatur beschrieben<sup>4-8</sup>). Sie lassen sich durch Cyanäthylierung von Indol-2-carbonsäuren, gefolgt von einem Ringschluß nach *Dieckmann* und nachfolgende Decarboxylierung der Zwischenprodukte darstellen. Da die Indol-2-carbonsäuren nicht immer leicht zugänglich sind und Substituenten in Position 3 des Indolmoleküls den Ringschluß nach *Dieckmann* stören können, erscheint es wünschenswert, einen Weg zur direkten 1,2-Cyclisierung zum Pyrroloindol zu finden.

Versuche zur Cyclisierung des Nitrils, sowie Ringschlußversuche mit der durch Verseifung leicht zugänglichen Carbonsäure und deren Säurechlorid scheiterten.

Das gewünschte 1-Oxo-9-methyl-pyrrolo[1,2-a]indol (**3**) konnte schließlich durch Einwirkung von  $P_2O_5$  auf die Carbonsäure **2** in siedendem Xylol erhalten werden.

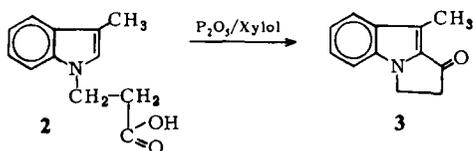
4 J. S. Webb et al., J. Amer. chem. Soc. 84, 3185 (1962).

5 G. R. Allen Jr., J. F. Poletto u. M. J. Weiss, J. org. Chemistry 30, 2897 (1965).

6 F. Uhle, J. Amer. chem. Soc. 71, 761 (1949).

7 G. R. Allen u. M. J. Weiss, J. org. Chemistry 30, 2897 (1965).

8 W. A. Remers, R. H. Roth u. M. J. Weiss, J. org. Chemistry 30, 2910 (1965).



Oxim und Hydrazon von 3 werden in der üblichen Weise dargestellt. Diese Derivate sind als mögliche Ausgangsprodukte für die Synthese des bei den Mitomycinen vorhandenen Aziridinringes von Bedeutung.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

Schmp.: Kofler Mikroheiztisch oder Schmp.-Bestimmungsgerät nach Dr. Tottoli (unkorr.). IR-Spektren: IR 33 und IR 8 Beckman (in KBr), NMR-Spektren: T 60 Varian (TMS als inn. Stand.,  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel). Elementaranalysen: I. Beetz, Kronach/Obfr. und Dr. F. und G. Pascher, Bonn.

#### 1-( $\beta$ -Cyanäthyl)-3-methyl-indol (1)

5 g 3-Methylindol (0,038 Mol) werden in 80 ml Dioxan gelöst und mit einer geringen Menge Hydrochinon versetzt.

Nach Zugabe von etwa 2 ml Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid (40 % in Methanol) werden 2,5 g frisch destilliertes Acrylnitril (0,047 Mol) langsam zugetropft, so daß die Temp. nicht über 40° ansteigt. Es wird noch 1 h im Wasserbad bei 40° und weitere 4–5 h bei Raumtemp. geführt.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit der doppelten Menge 10proz. Essigsäure verdünnt. Dann wird die wäßrige Lösung mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase abgetrennt, mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende braune Öl wird in wenig Benzol gelöst und über Kieselgel s. c. gereinigt.

Als Elutionsmittel wird Benzol verwendet. Es werden Fraktionen von jeweils 50 ml aufgefangen, die ersten Fraktionen enthalten nicht umgesetztes Skatol. Die folgenden Fraktionen liefern beim Einengen i. Vak. ein farbloses Öl.

Man löst das Öl in einem Gemisch aus Methylenchlorid und Petroläther und läßt die Lösung einige Std. in einem offenen Gefäß stehen. Beim Verdunsten des Lösungsmittels fallen nadelartige oder prismatische Kristalle aus.

Weißer Kristalle, sehr gut löslich in Chloroform, gut löslich in Aceton und Benzol, schwer löslich in Petroläther.

Ausbeute: 5,6 g (78 % d. Th.), Schmp.: 87°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$  (184,23) Ber.: C 78,23 H 6,57 N 15,21; Gef.: C 77,86 H 6,74 N 15,40.

IR (KBr): CN 2250/cm

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Phenyl 7,7–7,2 (4H, m), CH 6,85 (1H, s)  $\text{CH}_2$  4,3, 2,68 (je 2H, t),  $\text{CH}_3$  2,32 (3H, s)  $\delta$ , ppm.

### 3-Methylindol-1-propionsäure (2)

5 g 1-( $\beta$ -Cyanäthyl) 3-methyl-indol (0,027 Mol) werden mit 100 ml 3N KOH versetzt, zur Verbesserung der Löslichkeit 30–40 ml Methanol zugegeben und die Mischung 6 h unter Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird i. Vak. abdestilliert, die wäßrige Lösung mit wenig Methylenchlorid ausgezogen und unter Eiskühlung mit 12proz. HCl angesäuert. Die ausgefallene Carbonsäure wird in Methylenchlorid aufgenommen und anschließend durch wiederholtes Ausschütteln mit konzentrierter Natriumcarbonatlösung aus der organischen Phase extrahiert. Nach dem Ansäuern der Natriumcarbonatlösung wird die Säure wieder in Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl liefert nach einigen Tagen bei 0° Kristalle, die durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther oder durch Abdunsten aus Methylenchlorid/Petroläther gereinigt werden.

Weißer Kristalle, sehr gut löslich in Chloroform, löslich in Benzol, Aceton und niederen Alkoholen, fast unlöslich in Petroläther. Ausbeute: 4,7 g (85 % d. Th.), Schmp.: 112–113°.

### 1-Oxo-2,3-dihydro-9-methyl-pyrrolo-[1,2 a]indol (3)

5 g 3-Methylindol-1-propionsäure (0,025 Mol) werden in 500 ml wasserfreiem Xylol gelöst und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Im Verlauf von 30 min. werden unter starkem Rühren 40 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in kleinen Anteilen zugegeben und die Lösung weitere 45 min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird noch heiß filtriert und das Xylol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird aus Benzol/Methanol oder Aceton umkristallisiert. Feine gelbe Nadeln, sehr gut löslich in Chloroform, weniger gut löslich in Benzol und Aceton, unlöslich in Petroläther. Ausbeute: 0,65 g (14,3 % d. Th.), Schmp.: 170–171°.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO (185,22) Ber.: C 77,81 H 5,99 O 8,64 N 7,56; Gef.: C 77,70 H 6,22 O 9,00 N 6,97.

IR (KBr): CO 1700–1720/cm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): Phenyl 7,8–7,2 (4H, m), CH<sub>2</sub> 4,25, 3,1 (je 2H, t) CH<sub>3</sub> 2,5 (3H, s)  $\delta$ , ppm.

### 1-Oxo-2,3-dihydro-9-methyl-pyrrolo-[1,2 a]indol-hydrazon

300 mg 3 (1,6 mMol) werden in 4 ml Äthanol gelöst, mit 300 mg Hydrazinhydrat (6 mMol) versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird heiß filtriert und über Nacht bei 0° stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden mit wenig Äthanol gewaschen. Feinkristalline Masse, löslich in Chloroform, schwer löslich in Äthanol, unlöslich in Benzol und Petroläther. Ausbeute: 300 mg (93 % d. Th.), Schmp.: 206°.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (199,25) Ber.: C 72,33 H 6,57 N 21,09; Gef.: C 72,45 H 6,50 N 20,86.

### 1-Oxo-2,3-dihydro-9-methyl-pyrrolo-[1,2 a]indol-oxim

300 mg 3 (1,6 mMol) werden in einer Mischung aus 4 ml Äthanol und 4 ml Pyridin gelöst, 150 mg Hydroxylamin-hydrochlorid (2 mMol) zugegeben und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird fast bis zur Trockne eingedampft, mit Wasser gewaschen und mit heißem Äthanol ausgezogen. Die zurückbleibende feinkristalline Masse wird bei 40–50° i. Vak. getrocknet. Ausbeute: 295 mg (91 % d. Th.), Schmp.: 225° (Zers.).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (200,23) Ber.: C 71,98 H 6,04 O 7,99 N 13,99; Gef.: C 71,64 H 5,88 O 8,81 N 13,67.