

- [20] R. B. Woodward & R. Hoffmann, 'The Conservation of Orbital Symmetry', Verlag Chemie, Weinheim 1970.
- [21] M. J. S. Dewar, 'The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry', McGraw-Hill, New York 1969.
- [22] G. Porter & J. I. Steinfeld, J. chem. Soc. [A] 1968, 877.
- [23] R. W. Carr & W. D. Walters, J. physic. Chemistry 67, 1370 (1963).
- [24] J. A. Kerr, Chem. Rev. 66, 469 (1966).
- [25] A. S. Rodgers, D. M. Golden & S. W. Benson, J. Amer. chem. Soc. 89, 4578 (1967).

## 212. Indolo[3,3a,4-gh]chinoline und 10a,6a-Iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]chinoline.

### Stereospezifische Synthesen und Umlagerungen. Teil I

8. Mitteilung über synthetische Indolverbindungen [1]

von André P. Stoll, P. Niklaus und F. Troxler

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel

(7. VII. 71)

*Summary.* The stereospecific cyclization of derivatives of 1-benzyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*cd*]indole to *trans*-octahydroindolo[3,3a,4-*gh*]quinolines **3** and **4** is described. The *trans* methyl esters (**4b** and **4c**) were converted with  $\text{BF}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  to the thermodynamically more stable *cis*-epimers **5**. The structures and stereochemistry of the products, deduced from chemical evidence and analysis of models, are compatible with the NMR. data.

Im Laufe unserer Arbeiten über polycyclische Indolverbindungen beschäftigten wir uns vor einiger Zeit mit dem aus 1,3,4,5-Tetrahydro-benz[*cd*]indol-5-on [2] leicht zugänglichen Dinitril **1**. In dieser und der anschliessenden Mitteilung berichten wir über stereospezifisch verlaufende Cyclisierungen, Epimerisierungen und die stereoelektronisch kontrollierte Ringöffnung einiger Cyclisierungsprodukte; die in dieser Mitteilung besprochenen Umsetzungen sind im Schema 1 zusammengefasst.

**1. Cyclisierung von 1 zu 2 und dessen stereospezifische Reduktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel 3.** – Hydrierung von **1** mit *Raney*-Nickel unter Normalbedingungen in Methanol führt in 51% Ausbeute zu **2**. Der zunächst überraschende Befund, dass dabei nur eine der beiden Nitrilgruppen von **1** reduziert wird, legt den Gedanken nahe, dass diese Reduktion unter Beteiligung der Sauerstofffunktion erfolgt.

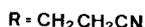
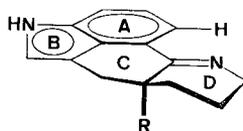
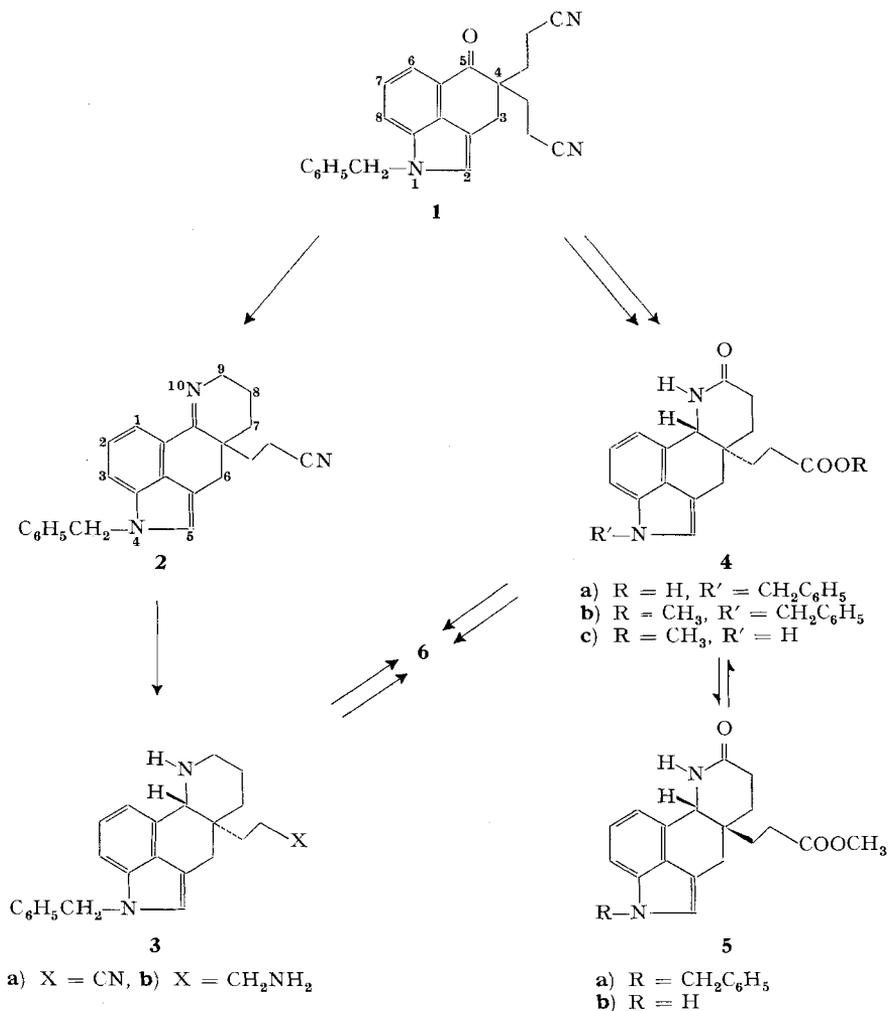


Fig. 1. Räumliche Darstellung von **2**

$\text{NaBH}_4$  reduziert **2** stereospezifisch zu **3a** (82%), Hochdruckhydrierung mit Raney-Nickel führt **2** in **3b** über. Das zu den *trans*-Verbindungen **3a** und **3b** isomere *cis*-Produkt wurde nicht gefunden. Die Stereospezifität der Reduktionen wird bei Betrachtung der Fig. 1 verständlich: Der reduktive Angriff von der Unterseite her

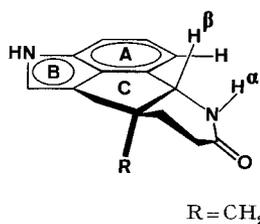
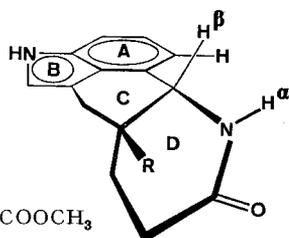
Schema 1



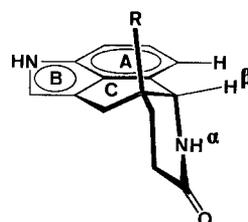
wird durch die Nitrilseitenkette sterisch gehindert. Es scheint demnach vernünftig, die Reduktion von der Oberseite her, die zu *trans*-Produkten führt, als bevorzugt zu betrachten. Da jeweils nur 1 Produkt (**3a** bzw. **3b**) gefunden wurde, ist die Annahme ihrer *trans*-Struktur vertretbar. Weitere Argumente für diese Zuordnung werden in Abschnitt 5 diskutiert; sie steht ausserdem in bestem Einklang mit dem Verlauf von Ringöffnungsreaktionen, über die in der anschliessenden Mitteilung berichtet wird.



thermodynamisch instabilere Epimere gebildet worden ist. Über die grössere thermodynamische Stabilität der *cis*-Verknüpfung verwandter Verbindungen wurde schon mehrfach berichtet [5]. Sie dürfte auf sterischer Hinderung zwischen dem  $H^\alpha$  und dem *o*-ständigen aromatischen Wasserstoffatom in der *trans*-Verbindung beruhen (Fig. 2). Die *cis*-Verbindung kann dieser sterischen Hinderung ausweichen, indem sie nicht die in Fig. 3 wiedergegebene ungünstige Konformation, sondern die ungehinderte Konformation von Fig. 4 einnimmt. Das Resultat der Äquilibrierung von **4b** und **5a** stützt somit die Annahme der *trans*-Verknüpfung für **4** und damit auch für **3**.


 Fig. 2. *trans*-**4c**

 Fig. 3. *cis*-**5b**

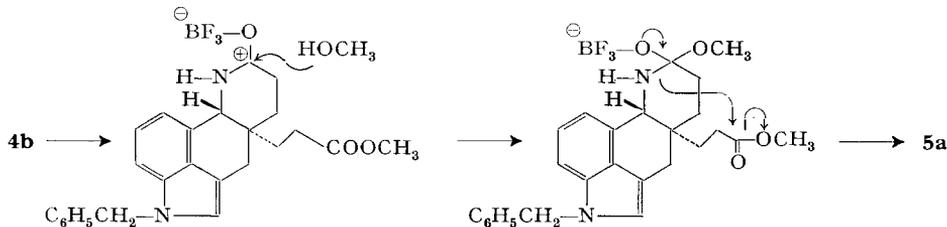
Ungünstige Konformation


 Fig. 4. *cis*-**5b**

Ungehinderte Konformation

Ein Epimerisierungs-Mechanismus, der den experimentellen Beobachtungen Rechnung trägt, ist in Schema 5 skizziert.

Schema 5



### 5. Interpretation der NMR.-Spektren von *cis*- und *trans*-Verbindungen<sup>1)</sup>.

Die *cis/trans*-Epimeren unterscheiden sich charakteristisch in den NMR.-Signalen von  $H^\alpha$  und  $H^\beta$  (Tabellen 1 und 2). Bei den Lactamen absorbiert  $H^\alpha$  in der *trans*-Reihe bei tieferem Feld als in der *cis*-Reihe. Dieses Verhalten kann zwanglos mit dem Einfluss des Phenyl-Ringstroms erklärt werden [6]: Bei den *trans*-Lactamen liegt  $H^\alpha$  in der Ebene des aromatischen Rings (Fig. 2), bei den *cis*-Lactamen mit ungehinderter Konformation (Fig. 4) dagegen ausserhalb dieser Ebene. Wendet man die gleiche Argumentation auf  $H^\beta$  an, so gelangt man allerdings zur entgegengesetzten Zuordnung der Isomeren, und damit wohl zu einem Fehlschluss. Es darf nämlich nicht übersehen werden, dass bei der *cis*-Reihe die anguläre  $CH_2$ -Gruppe sehr nahe an  $H^\beta$  herantritt ( $\left| \begin{array}{c} \text{HC} \\ \leftarrow 2,7 \text{ \AA} \rightarrow \\ \text{H} \end{array} \right|$ ). Über den Einfluss von Alkylgruppen auf die chemische

<sup>1)</sup> Aufgenommen auf einem 60-MHz-Kernresonanzspektrometer; Bezugssignal:  $\delta = 0$ : Tetramethylsilan.

Verschiebung sehr nahe stehender Protonen ist noch wenig bekannt. *Pretsch et al.* [7] haben bei kleinen Abständen einen Abschirmeffekt festgestellt. Den gleichen Effekt beobachtete man auch bei Benzopyrano[4,3-*c*]isoxazolen [8]: In der Methylverbin-

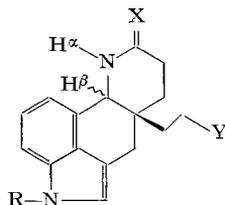
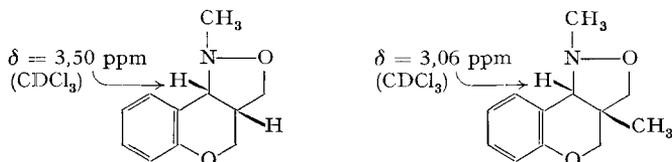


Tabelle 1. NMR.-Spektren (in  $(CD_3)_2SO$ )  
Chemische Verschiebungen ( $\delta$ )

R	X	Y	<i>trans</i> -Reihe		<i>cis</i> -Reihe	
			H $^\alpha$	H $^\beta$	H $^\alpha$	H $^\beta$
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	O	COOCH <sub>3</sub>	8,1	4,8	7,9	4,35
H	O	COOCH <sub>3</sub>	8,1	4,8	7,8	4,4
H	O	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8,0	4,8	7,8	4,4
H	H <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>		3,9		3,5
H	H <sub>2</sub>	CN		3,9		

dung ist das Signal des benzylichen H durch die Proximität der CH<sub>3</sub>-Gruppe zu



höherem Feld verschoben. In unserem Fall scheint die Abschirmung durch die Methylengruppe den Einfluss des Phenyl-Ringstroms zu überkompensieren.

Die Kopplungen von H $^\beta$  mit den aromatischen Protonen sind für die *cis*- und *trans*-Reihe charakteristisch verschieden (Tabelle 2):

Tabelle 2.  $|J|_{H^\beta/\text{aromat. Protonen}^a}$

<i>trans</i> -Reihe	<b>4b</b>	1,0 Hz	<i>cis</i> -Reihe	<b>5a</b>	0,2 Hz
	<b>4c</b>	0,7 Hz		<b>5b</b>	0,35 Hz

<sup>a</sup>) Absolute Werte der Kopplungskonstanten  $|J|$ . Fehlergrenze  $< 0,2$  Hz. Es wurde dasjenige aromatische Proton als *o*-Proton angesehen, das bei der Spinentkopplung das schärfste H $^\beta$ -Signal ergab.

Bei den *trans*-Verbindungen, bei denen H $^\beta$  nur axial stehen kann (Fig. 2), findet man grössere Werte als bei den *cis*-Verbindungen, in denen H $^\beta$  in der ungehinderten Konformation (Fig. 4) äquatorial steht. Diese Beobachtung steht in Einklang mit der Vorstellung, dass die durch  $\pi$ -Elektronen übertragene Kopplung bei einem Winkel von 90° zwischen der Ebene des Doppelbindungssystems und dem *sp*<sup>3</sup>-CH ein Maxi-

mum aufweist [9], und mit den gemessenen Werten allylischer Kopplungen [10]. Die gefundenen benzyllischen Kopplungen stützen somit die vorgenommenen Zuordnungen von *cis*- und *trans*-Verknüpfung.

### Experimenteller Teil

1. *1-Benzyl-1,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indol-5-on*. Aus dem Natriumsalz von 1,3,4,5-Tetrahydro-benz[cd]indol-5-on [2] (hergestellt mit NaH in Dimethylformamid) und Benzylchlorid. Smp. 81–82° (Äther).  $C_{18}H_{15}NO$  (261,3).

2. *1-Benzyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indol-4,4-bis-propionitril (1)*. Zu einer warmen Lösung von 100 g der vorstehend beschriebenen Verbindung in 600 ml Benzol und 8,8 ml Triton B (40-proz. Lösung in Methanol) propte man eine Mischung von 50 ml Acrylnitril und 50 ml Benzol so langsam, dass das Gemisch eben gerade unter Rückfluss kocht. Nach 2 Std. engte man ein und kristallisierte **1** aus Toluol. Smp. 100–101° (86%).  $C_{24}H_{21}N_3O$  (367,4).

3. *4-Benzyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[3,3a,4-g]chinolin-6a-propionitril (2)*. Man hydrierte 20 g **1** in 1 l Methanol mit 10 g wasserfreiem Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck. Umkristallisation des Reduktionsproduktes aus Toluol/Essigester. Smp. 150–151° (51%).  $C_{24}H_{23}N_3$  (353,4).

4. *trans-4-Benzyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[3,3a,4-g]chinolin-6a-propionitril (3a)*. Eine Lösung von 7 g **2** in 400 ml Äthanol und 250 ml Tetrahydrofuran versetzte man bei 20° portionenweise mit 2,8 g  $NaBH_4$ . Nach beendeter Reduktion schüttelte man das Reaktionsprodukt zwischen Sodalösung und Methylchlorid aus und kristallisierte **3a** aus Methanol/2-Propanol/Pentan. Smp. 168–170° (82%).  $C_{24}H_{25}N_3$  (355,4).

5. *1-Benzyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indol-4,4-bis-propionsäure*. Durch Verseifung von 38 g **1** in 350 ml Äthanol mit 75 ml 20-proz. Kalilauge bei Rückflusstemperatur. Umkristallisation aus 500 ml Chloroform. Smp. 165–167° (77%).  $C_{24}H_{23}NO_5$  (405,4).

6. *trans-4-Benzyl-9-oxo-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[3,3a,4-g]chinolin-6a-propionsäure (4a)*. Zu einer 100° warmen Lösung von 143 g Ammoniumformiat in 82 ml 99-proz. Ameisensäure fügte man portionenweise 61 g der in Abschnitt 5 beschriebenen Dicarbonsäure und hielt anschließend 4 Tage bei Rückflusstemperatur. Dann versetzte man bei 0° mit 250 ml 70-proz. Äthanol, filtrierte **4a** ab und kristallisierte es aus Äthanol um. Smp. 307–308° (87%).  $C_{24}H_{24}N_2O_3$  (388,4).

7. *trans-4,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-indolo[3,3a,4-g]chinolin-6a-propionsäure-methylester (6)*. – a) *Aus 3a*: Eine Lösung von 5,3 g **3a** und 2,9 g KOH in 10 ml Wasser und 60 ml Äthanol kochte man 15 Std. unter Rückfluss, verdampfte dann zur Trockne und schüttelte den Trockenrückstand zwischen Wasser und Methylchlorid aus. Durch Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure wurde die freie Säure als öliges Hydrochlorid abgeschieden und durch Verreiben mit Chloroform zur Kristallisation gebracht. Smp. 270–275° (67%).  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2$  (410,9). Eine Lösung von 3,5 g dieses Carbonsäure-hydrochlorids in 150 ml flüssigem Ammoniak versetzte man nun portionenweise mit soviel Natrium (1,08 g), bis sich die blaue Lösung nicht mehr entfärbte. Nach Verdampfen des Ammoniaks schüttelte man dann zwischen Wasser und Äther aus und isolierte die *trans-4,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-indolo[3,3a,4-g]chinolin-6a-propionsäure* in üblicher Weise. Smp. des Hydrochlorids: 302–304° (90%).  $C_{34}H_{41}ClN_4O_4$  (605,3). Veresterung dieser Säure mit Diazomethan in Methanol/Äther führt zur *Titel-Verbindung 6*. Smp. 196–198° (2-Propanol/Methylchlorid) (85%).  $C_{18}H_{22}N_2O_2$  (298,4).

b) *Aus 4a*: *trans-9-Oxo-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[3,3a,4-g]chinolin-6a-propionsäure*: Durch Entbenzylierung von **4a** analog Abschnitt 7a) Smp. 349° (Dimethylformamid/Äthanol) (93%).  $C_{17}H_{18}N_2O_3$  (298,3). – *Methylester 4c* der vorstehenden Säure: analog Abschnitt 7a) Smp. 232–235°. – Eine Lösung von 10 g **4c** in 150 ml Diglyme wurde bei 0° zu 23,4 ml 1,1 M Diboranlösung in Tetrahydrofuran gegeben und das Gemisch dann 1 Std. auf 100° erwärmt. Die abgekühlte Lösung versetzte man mit 50 ml Aceton, verdampfte zur Trockne und kochte den Trockenrückstand 1 Std. mit 50 ml Methanol, destillierte das Lösungsmittel wiederum ab und brachte den Trockenrückstand durch Erwärmen mit 2-Propanol zur Kristallisation. Smp. 189–191°. Ausbeute nach Chromatographie der Mutterlauge: 56%. Nach einer Umkristallisation aus

2-Propanol/Methylenchlorid war das Präparat in jeder Beziehung identisch mit dem nach Abschnitt 7a) erhaltenen.

8. *cis-9-Oxo-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[3,3a,4-gh]chinolin-6a-propionsäure-methylester (5b)*. Eine Lösung von 10 g *trans-Methylester 4c* (Abschnitt 7b)) in 500 ml Dioxan und 500 ml Methanol versetzte man mit 10 ml Bortrifluorid-ätherat und kochte 15 Std. unter Rückfluss. Bei der Chromatographie des rohen Reaktionsproduktes an einer Kieselgelsäule wurde mit Chloroform + 2% Methanol zuerst etwas Ausgangsmaterial **4c** und hierauf der *cis*-Methylester **5b** eluiert, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (312,4).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 7. Mitteilung: *A. Ebnöther, P. Niklaus & R. Süess*, *Helv.* **52**, 629 (1969).
- [2] *F. C. Uhle*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 761 (1949); *C. A. Grob & J. Voltz*, *Helv.* **33**, 1796 (1950).
- [3] *J. T. Edward & P. F. Morand*, *Canad. J. Chemistry* **38**, 1316 (1960); *D. Bertin & J. Pervonnet*, *Bull. Soc. chim. France* **1969**, 117.
- [4] *M. J. Korvet, P. A. Thio & S. I. Tan*, *J. org. Chemistry* **33**, 3637 (1968).
- [5] *J. Kalvoda*, *Diss. ETH Zürich, Prom.-Nr. 2553* (1956); *M. Julia, J.-C. Chottard & J.-J. Baselier*, *Bull. Soc. chim. France* **1966**, 3037.; *Z. Horii, T. Kurihara, S. Yamamoto & I. Ninomiya*, *Chem. pharmaceut. Bull.* **15**, 1641 (1967); *J.-J. Pépin, J. André-Louisfert & E. Bisagni*, *Bull. Soc. chim. France* **1970**, 3038.
- [6] *C. Johnson & F. Bovey*, *J. chem. Physics* **29**, 1012 (1958).
- [7] *E. Pretsch, H. Immer, C. Pascual, K. Schaffner & W. Simon*, *Helv.* **50**, 105 (1967); *J. A. Claisse & D. I. Davies*, *J. chem. Soc. [B]* **1967**, 679.
- [8] *W. Oppolzer & K. Keller*, *Tetrahedron Letters* **1970**, 1117.
- [9] *L. M. Jackman & S. Sternhell*, "Application of NMR. in Organic Chemistry", 2nd ed., S. 330, Pergamon Press, London 1969; *M. Barfield & B. Chakrabarti*, *Chem. Reviews* **69**, 776 (1969); *S. Sternhell*, *Quarterly Rev.* **23**, 236 (1969).
- [10] *D. J. Collins, J. J. Hobbs & S. Sternhell*, *Austral. J. Chemistry* **16**, 1030 (1963); *M. Fétizon, G. Moreau & B. Waegell*, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 1229.

## 213. Indolo[3, 3a, 4-gh]chinoline und 10a, 6a-Iminopropano-indolo- [3, 3a, 4-gh]chinoline

### Stereospezifische Synthesen und Umlagerungen. Teil II<sup>1)2)</sup>

9. Mitteilung über synthetische Indolverbindungen [1]

von **André P. Stoll, P. Niklaus** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *Sandoz AG*, Basel

(7. VII. 71)

*Summary.* Alkaline hydrolysis of 1-benzyl-4,4-dicyanoethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*cd*]indole under controlled conditions leads to 4-benzyl-4,6,7,8-tetrahydro-10a,6a-iminopropano-indolo[3,3a,4-gh]quinoline-9(10*H*),12-dione (**2a**), the first representative of such a ring system. Alkylation of this di-lactam affords the N-monoalkyl (**2b**), the N,N'-dialkyl (**3**), and the N,O-dialkyl (**4**) derivatives according to the conditions employed. Treatment of compounds such as **2** with sodium in liquid ammonia results in the opening of one of the lactam rings by a stereo-electronically controlled reductive cleavage of the benzylamine bond; subsequent protonation

<sup>1)</sup> Teil 1 siehe Ref. [1].

<sup>2)</sup> Alle NMR.-Spektren sind auf einem 60-MHz-Kernresonanz-Spektrometer aufgenommen. Bezugssignal:  $\delta = 0$ : Tetramethylsilan.