

### 93. Säurekatalysierte Umsetzungen von 2-Vinylanilin-Derivaten mit 1-Benzyl- und 1-Methylpiperidin-4-on: Eine elegante Synthese neuer polycyclischer Indol-Derivate

von Harald Walter\*

Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz, Geschäftseinheit Krankheitsbekämpfung, Ciba-Geigy AG,  
Postfach, CH-4002 Basel

und Hanspeter Sauter und Josef Schneider

Zentrale Forschungsdienste Physik, NMR-Spektroskopie, Ciba-Geigy AG, Postfach, CH-4002 Basel

(8. III. 93)

---

#### Acid-Catalyzed Reactions of 2-Vinylaniline Derivatives with 1-Benzyl- and 1-Methylpiperidin-4-one: An Elegant Synthesis of New Polycyclic Indole Derivatives

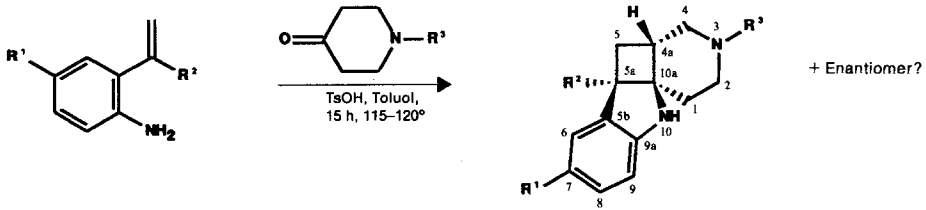
The reaction of 2-vinylaniline derivatives with 1-benzylpiperidin-4-one or 1-methylpiperidin-4-one in toluene at temperatures between 115 and 120° with toluene-4-sulfonic acid as catalyst leads in good yields to a new class of polycyclic indole derivatives (*Scheme 1, Table 1*). The structure of the new diastereoisomerically pure racemic compounds 1–5 is determined by NMR-spectroscopic methods. A reaction mechanism proceeding *via* cyclization of enamine 9, leading to a racemic, tricyclic reactive intermediate 10, and subsequent intramolecular 1,5-dipolar cyclization as key steps is proposed for the formation of octahydropyrido[4',3':1,4]cyclobut[1,2-*b*]indoles 1–5. The scope and limitations of the new method are discussed (see *Table 2*).

---

**1. Einleitung.** – Indole sind in der organischen Chemie eine gut untersuchte Verbindungsklasse. Viele Indole sind natürlichen Ursprungs und kommen in verschiedensten Strukturvarianten bei Mikroorganismen, Pilzen, Pflanzen und Tieren vor [1]. Basische Indol-Derivate natürlicher Herkunft werden üblicherweise als Indol-Alkaloide bezeichnet. Charakterisiert sind sie durch den Indol- oder 2,3-Dihydroindol-Grundkörper. Entsprechend der biogenetischen Herkunft aus Tryptophan tragen sie fast alle in 3-Stellung des Indol-Ringes einen 2-Aminoethyl-Rest, der meistens in einen oder mehrere am Indol anellierte Ringe integriert ist [1] [2]. Viele Vertreter dieser Stoffklasse zeigen biologische Aktivität und werden z. B. aufgrund spezieller pharmakologischer Eigenschaften (Diuretika, Antiarrythmika, Coronardilatoren oder etwa Migränetherapeutika) in der Humanmedizin verwendet [2]. In biologisch orientierten Divisionen der chemischen Industrie sind daher Synthesen von neuen Indol-Derivaten von erheblichem Interesse. Unseres Wissens sind Cyclobut[1,2-*b*]indol-Derivate bisher nicht in der Literatur beschrieben worden. Wir berichten im folgenden über die Synthese einiger dieser neuen Cyclobut[1,2-*b*]indol-Derivate, ausgehend von einfach zugänglichen Ausgangsmaterialien.

**2. Resultate.** – Über die Umsetzung von 2-Vinylanilin-Derivaten bzw. geeigneten Vorläufer-Verbindungen mit Elektrophilen ist in der Literatur vereinzelt berichtet worden [3–6]. So ergibt zum Beispiel die Umsetzung von 2-(1-Phenylvinyl)anilin mit Phosgen in siedendem Toluol 4-Phenyl-1,2-dihydrochinolin-2-on [6]. Interessant ist die Tatsache, dass bei den meisten bisher beschriebenen Reaktionen mit Elektrophilen Chinolin-Derivate isoliert wurden. Wir fanden nun, dass die durch Toluol-4-sulfonsäure katalysierte

Schema 1



racemisch

- 1 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me
- 2 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = PhCH<sub>2</sub>
- 3 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Me
- 4 R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Me
- 5 R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = PhCH<sub>2</sub>

Tab. 1. Umsetzungen von 2-Vinylanilin-Derivaten mit N-substituierten Piperidin-4-onen

R <sup>1b)</sup>	R <sup>2b)</sup>	R <sup>3c)</sup>	Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>				Produkt	Ausbeute [%] <sup>d)</sup>
			Solvens	Katalysator	T [°C]	t [h]		
H	Me	Me	Toluol	TsOH	Rückfluss	15	<b>1</b>	67
H	Me	PhCH <sub>2</sub>	Toluol	TsOH	Rückfluss	15	<b>2</b>	32
H	Ph	Me	Toluol	TsOH	Rückfluss	15	<b>3</b>	43
Cl	Ph	Me	Toluol	TsOH	Rückfluss	15	<b>4</b>	81
Cl	Ph	PhCH <sub>2</sub>	Toluol	TsOH	Rückfluss	15	<b>5</b>	76

<sup>a)</sup> Nicht optimiert.

<sup>b)</sup> Zur Synthese von 2-(1-Phenylvinyl)anilin und 4-Chloro-2-(1-phenylvinyl)anilin s. z. B. [8].

<sup>c)</sup> Es wird stets mit einem Überschuss (20–60 % bzgl. 2-Vinylanilin-Derivat) an N-substituiertem Piperidin-4-on gearbeitet.

<sup>d)</sup> Nach Umkristallisierung der Dihydrochloride bestimmt (nicht optimiert). Reinheitsbestimmung der Dihydrochloride mittels HPLC (Reinheit  $\geq 95\%$  für alle Verbindungen).

Reaktion von geeigneten 2-Vinylanilin-Derivaten mit in 1-Position substituierten Piperidin-4-onen zu einer neuen interessanten Klasse von N-Heterocyclen führt (s. **1–5**, *Schema 1*, *Tab. 1*). Das (6,5,4,6)-Ring-Grundgerüst dieser polycyclischen Amine **1–5** ist unseres Wissens sowohl in der Chemie der Kohlenwasserstoffe als auch in der gesamten Heterocyclenchemie unbekannt. Im Vergleich zu den meisten in der Natur vorkommenden Indol-Derivaten enthalten die neuen Verbindungen eine 3-Aminopropyl-Einheit anstatt der üblichen 2-Aminoethyl-Gruppe in 3-Position des Indol- bzw. Dihydroindol-Ringsystems. Wie aus *Tab. 1* ersichtlich ist, liegen die nicht optimierten Ausbeuten oft deutlich über 50 % und damit in präparativ interessanten Bereichen. Vor allem die Eintopf-Synthese dieser doch relativ komplizierten neuen Indol-Derivate ist erstaunlich.

<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen eindeutig, dass die racemischen Gemische **1–5** in diastereoisomerenreiner Form vorliegen. Ob die Diastereoisomerenreinheit teilweise auf einen Reinigungseffekt zurückzuführen ist oder allein die Folge eines stereospezifischen Reaktionsverlaufs ist, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Die Zuordnung der Protonen und der C-Atome erfolgt mit Hilfe der

$^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY- bzw.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -COSY-2D-NMR-Spektroskopie und die Aufklärung der relativen Konfiguration aller Verbindungen mit Hilfe der NOE-Differenzspektroskopie ( $\text{CDCl}_3$ ). Für **3** sind exemplarisch die entscheidenden NOE's im *Exper. Teil* angegeben. Die beobachteten NOE's zeigen eindeutig die *cis*-Verknüpfung sowohl des Dihydroindol- als auch des Piperidin-Rings mit dem Cyclobutan-Teil, wobei beide anellierte Ring-Systeme auf verschiedenen Seiten des Cyclobutan-Rings stehen. Weiterhin deuten die bisher beobachteten NOE's mit Protonen im Piperidin-Ring darauf hin, dass der Piperidin-6-Ring nicht in der klassischen Sessel-Konformation vorliegen kann. Untersuchungen für eine genaue Bestimmung der Konformation des 6-Rings sind geplant.

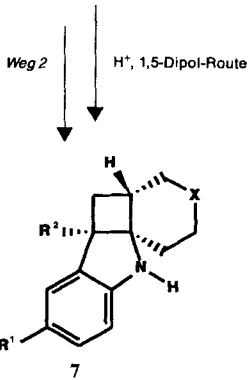
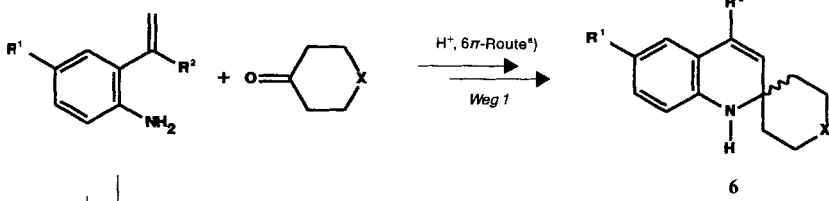
Dass die Verbindungen **1–5** tatsächlich in racemischer Form vorliegen, wird mit Hilfe der NMR-Spektroskopie gezeigt und exemplarisch am Beispiel von Verbindung **1** diskutiert. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **1** zeigt in  $\text{CDCl}_3$  unter Zusatz von (+)-(*S*)-2,2,2-Trifluoro-1-(anthr-9-yl)ethanol((+)-TAE) [7] sowohl für Me–C(5a) als auch für Me–N(3) jeweils 2 getrennte *s* (Me-Signale der diastereoisomeren Solvat-Komplexe (+)-TAE/(+)-**1** bzw. (+)-TAE/(–)-**1**) mit einem Integrationsverhältnis von jeweils 1:1. Dieses Experiment beweist zweifelsfrei, dass **1** als Racemat vorliegt und steht damit in Einklang mit dem in *Kap. 3* vorgestellten mechanistischen Verlauf, bei dem keine asymmetrische Induktion möglich ist.

**3. Diskussion.** – Die säurekatalysierte Reaktion von 2-Vinylanilin-Derivaten mit 1-substituierten Piperidin-4-onen könnte nach bisherigem Wissen auch zu spirocyclischen 1*H*-Chinolin-Derivaten führen [8] [9]. So isolierten wir zum Beispiel bei der entsprechenden Reaktion von 2-Isopropenylanilin ( $\text{R}^2 = \text{Me}$ ) mit Cyclohexanon-Derivaten ( $\text{X} = \text{CH}_2$ , (Alkyl)CH, PhCH) bisher nur spirocyclische 1*H*-Chinoline **6**, jedoch keine polycyclischen Cyclobut[1,2-*b*]indol-Derivate der allgemeinen Struktur **7** (*Schema 2*).

Ein möglicher Mechanismus der Säure-katalysierten Reaktion von 2-Vinylanilin-Derivaten mit in 1-Stellung substituierten Piperidin-4-onen wird in *Schema 3* aufgezeigt. Im ersten Schritt entsteht das Piperidin-4-on-Anil **8** (ohne Säurezusatz wird auch bei höheren Temperaturen keine Anil-Bildung beobachtet), aus dem nach Tautomerisierung das Enamin **9** entsteht. Letzteres cyclisiert sich zur tricyclischen, dipolaren reaktiven Zwischenstufe **10**, die in den mesomeren Grenzformen **10A** und **10B** als 1,5-Dipol mit cyclischer Azomethin-ylid-Einheit angesehen werden kann. Anschliessende intramolekulare 1,5-Elektrocyclisierung ( $\cong$  1,5-dipolarer Cyclisierung [10]) liefert die neuen racemischen Octahydropyrido[4',3':1,4]cyclobut[1,2-*b*]indol-Verbindungen **1–5**. Die wahrscheinlich vollständige *cis*-Selektivität (Dihydroindol- und Piperidin-Ring zeigen je *cis*-Verknüpfung mit dem Cyclobutan-Teil) der intramolekularen dipolaren Cycloaddition ist interessant. Beispiele für stereospezifische dipolare Cycloadditionen bzw. Elektrocyclisierungen sind bekannt [10–13]. Z. B. spielen 1,5-dipolare Cyclisierungen beim Aufbau von N-Heterocyclen wie etwa 2,3-Dihydro-1*H*-indolen [13], Dihydropyrrolen [14] [15] und Indolizinen [16] eine wichtige Rolle. Unseres Wissens ist bisher in der Literatur kein Beispiel einer 1,5-Elektrocyclisierung bekannt, die über einen cyclischen Dipol mit Azomethin-ylid-Einheit verläuft.

Betrachtet man die Struktur des Enamins **9** genau, so sieht man, dass die Bildung der Cyclobut[1,2-*b*]indole formal direkt durch eine einstufige [2 + 2]-Cycloaddition erfolgen könnte (Schritt ⑤ in *Schema 3*). Nach den Woodward-Hoffmann-Regeln ist jedoch eine thermisch induzierte konzertierte  $[\pi_2^s + \pi_2^s]$ -Cycloaddition aus Symmetriegründen verbo-

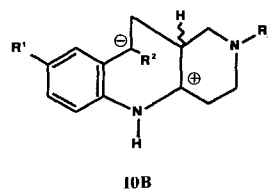
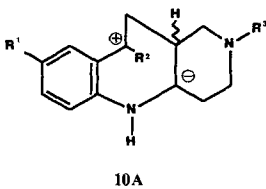
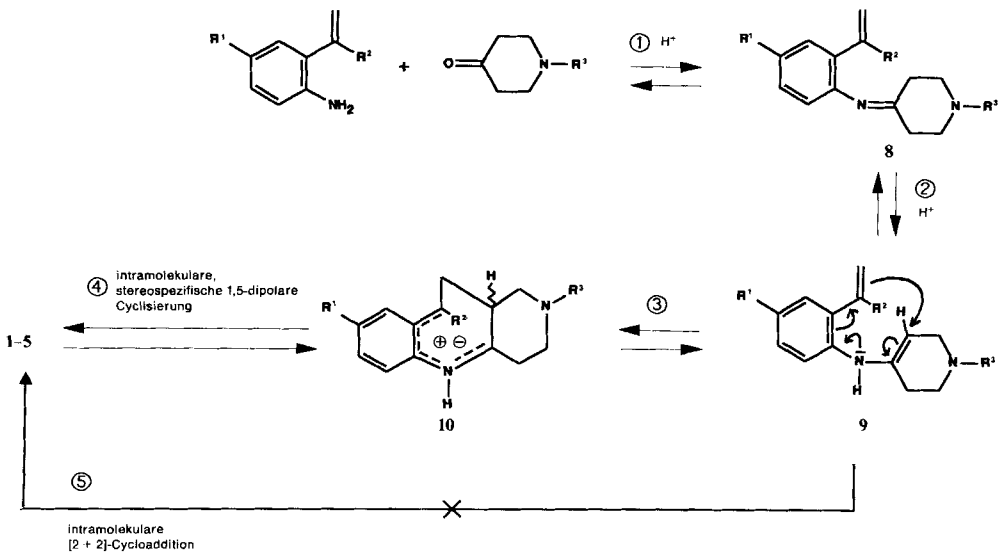
Schema 2



X = CH<sub>2</sub>(Alkyl)CH, PhCH, MeN, PhCH<sub>2</sub>N

<sup>a)</sup> Der Mechanismus der '6π-Route' wird in [9] ausführlich diskutiert.

Schema 3



ten [17]. Eine erlaubte thermisch induzierte konzertierte [ $\pi_s^2 + \pi_a^2$ ]-Cycloaddition scheidet aus sterischen Gründen ebenfalls aus (für die Bildung des 4Rings wäre eine intramolekulare orthogonale Annäherung der beiden Doppelbindungssysteme erforderlich!) [17]. Deshalb bleibt unserer Meinung nach als wahrscheinlichste Alternative nur der Mechanismus, der über polare Zwischenstufen verläuft. Weitere Untersuchungen wären jedoch erforderlich, um den angegebenen Mechanismus im Detail zu beweisen.

Wir haben bei unseren bisherigen Untersuchungen festgestellt, dass durch die geeignete Wahl der Reste R und R<sup>2</sup> im Vinylanilin-Derivat und durch die Verwendung ausgewählter Keto-Verbindungen im Prinzip einheitliche Produkte erhalten werden können (Tab. 2). Nur für die Säure-katalysierte Reaktion von 2-Isopropenylanilin (R<sup>2</sup> = Me) mit acetylierten Aromaten bzw. Heterocyclen ist eine Vorhersage der Reaktionsprodukte erschwert<sup>1)</sup> [18]. Die zur Zeit zur Verfügung stehenden experimentellen Daten gestatten noch keinen vollständigen Einblick in die Faktoren, die den mechanistischen Verlauf der Reaktion von 2-Vinylanilin-Derivaten mit Keto-Verbindungen bestimmen.

Tab. 2. Zu erwartende Endprodukte bei der säurekatalysierten Umsetzung von 2-Vinylanilin-Derivaten mit diversen Keto-Verbindungen

2-Vinylanilin-Derivat		Keto-Verbindung	Erwartetes Endprodukt	Lit.
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>			
H	Me	cyclisches Keton (5–7 Ring)	1H-Chinolin-Derivat	[8]
H	Me	acetylierter Aromat bzw. Heterocyclus	1H-Chinolin- und/oder Cyclobut[1,2-b]indol-Derivat	[8] [18]
H, Cl	Ph	acetylierter Aromat bzw. Heterocyclus	1H-Chinolin-Derivat	[8]
H, Cl	Me, Ph	N-substituierte Piperidin-4-one	Cyclobut[1,2-b]indol-Derivat	diese Arbeit

Wie Tab. 2 zeigt, sind es oft mehrere Faktoren, die den Reaktionsverlauf ('6 $\pi$ -Route' und/oder '1,5-Dipol-Route', s. Schema 2) bestimmen. Unsere bisherigen Resultate zeigen jedoch, dass durch die geeignete Wahl der Ausgangsmaterialien viele interessante Heterocyclen in wenigen Stufen selektiv und oft in guten Ausbeuten synthetisiert werden können.

Wir danken Herrn Dr. A. O'Sullivan für hilfreiche chemische Diskussionen, Herrn F. Weidmann und Frau F. Casi für die Durchführung von LC-Analysen, Herrn Dr. B. Schmidt und Frau N. Waespe-Sarcevic für Literaturrecherchen, Herrn Dr. M. V. Kısakürek und dem Chemical Abstracts Service für die Beratung bei Nomenklaturfragen sowie Frau A. Glanzmann für die Erstellung des Manuskripts.

#### Experimenteller Teil

Allgemeines. DC: Fertigplatten, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck), Sichtbarmachen mit UV-Lampe (254 mm). Säulenchromatographie: Kieselgel (Merck), Korngrösse 0,04–0,063 mm. Schmp.: Schmelzpunkt-Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi (Typ 510); im offenen Röhrchen. IR: Bruker IFS 48;  $\bar{\nu}$  in cm<sup>-1</sup>. NMR (<sup>1</sup>H: 400 MHz; <sup>13</sup>C:

<sup>1)</sup> Die säurekatalysierte Umsetzung von 2-Isopropenylanilin mit 2-Acetylfuran führt ausschliesslich zum Cyclobut[1,2-b]indol-Derivat, während die analoge Umsetzung mit 3-Methoxyacetophenon ein ca. (1:1)-Gemisch aus 1H-Chinolin- und Cyclobut[1,2-b]indol-Derivat ergibt [18].

100.6 MHz): Bruker AM 400;  $\delta$ -Werte in ppm. bzgl. TMS ( $^1\text{H-NMR}$ ) bzw.  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C-NMR}$ ); bei RT. MS: Finnigan MAT 212/SS 300; Elektronenstossionisation (70 eV); Angabe der Pike in  $m/z$  (Intensität (%)); nur Pike mit einer Intensität  $\geq 10$  (Ausnahme:  $M^+$ -Pike). Sämtliche Verbindungen zeigen korrekte Elementaranalysen.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Octahydro-pyrido[4',3':1,4]cyclobut[1,2-b]indol-Derivate.*

Ein Gemisch aus 0,015 mol 2-Vinylanilin-Derivat 0,018–0,024 mol 1-Benzylpiperidon-4-on (*Fluka*) oder 1-Methylpiperidin-4-on (*Fluka*), 0,15 g TsOH (*Merck*) und 15 ml abs. Toluol (*Merck*) wird 15 h bei einer Innentemp. von 115–120° unter dem Wasserabscheider erhitzt. Danach wird das Lsgm. im Wasserstrahlpumpenvakuum abgezogen und der Rückstand bei ca. 5–10° tropfenweise mit 12–13 ml, 4,5N HCl/EtOH versetzt. Nach gutem Schütteln wird die Lsg. bis zur vollständigen Auskristallisation in den Kühlschrank gestellt (1–15 h bei ca. 5°, je nach Verbindung). Nach dem Absaugen werden die Dihydrochloride durch Umkristallisation aus Aceton (1–3) bzw. EtOH (4 und 5) weiter gereinigt. Die Dihydrochloride werden entweder durch Extraktion im System  $\text{Et}_2\text{O}/2\text{N NaOH}$  (1–3) oder  $\text{CHCl}_3/2\text{N NaOH}$  (4 und 5) in die freien Amine übergeführt.

( $\pm$ )-(*4aRS,5aRS,10aRS*)-1,2,3,4,4a,5a,10-Octahydro-3,5a-dimethylpyrido[4',3':1,4]cyclobut[1,2-b]indol (1): Gelbes Pulver. Schmp. 56–58°. IR (KBr): 3354m, 3047m, 3022m, 2941s, 2845m, 2785s, 2683m, 1607s, 1481s, 1462s, 1450s, 1377m, 1296m, 1258m, 1217m, 1190w, 1163m, 1136w, 1117w, 1072m, 1057m, 1020m, 1005w, 996w, 924w, 870w, 851w, 785w, 746s, 660w.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,24 (s, Me–C(5a)); 1,73 (ddd,  $J = 14,7, 3,7, 0,9$ , 1 H–C(1)); 1,99 (t,  $J = 10$ , 1 H–C(5)); 2,03 (dt,  $J = 11,5, 3,3$ , 1 H–C(2)); 2,14 (dd,  $J = 10,8, 8,7$  1 H–C(5)); 2,20 (dd,  $J = 12,6, 6,3$ , 1 H–C(4)); 2,29 (s, Me–N(3)); 2,37 (ddd,  $J = 14,6, 11,7, 4,7$ , 1 H–C(1)); 2,43 (m, H–C(4a)); 2,53 (dt,  $J = 12,1, 2,3$ , 1 H–C(4)); 2,69 (dddd,  $J = 11,5, 5,2, 3,8, 1,6$ , 1 H–C(2)); 3,90 (s, NH); 6,69 (ddd,  $J = 7,6, 1,1, 0,7$ , H–C(9)); 6,80 (td,  $J = 7,4, 1,0$ , H–C(7)); 7,06 (td,  $J = 7,6, 1,3$ , H–C(8)); 7,11 (ddd,  $J = 7,4, 1,4, 0,6$ , H–C(6)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $^1\text{H}$ -gekoppelt;  $\text{CDCl}_3$ ): 20,86 (tm, C(1)); 20,88 (qd, Me–C(5a)); 35,53 (tm, C(5)); 37,98 (dm, C(4)); 46,61 (qm, Me–N(3)); 49,38 (m, C(5a)); 52,42 (tm, C(2)); 56,49 (tm, C(4)); 63,76 (m, C(10a)); 110,98 (dddd, C(9)); 119,40 (dm, C(7)); 124,04 (ddd, C(6)); 127,35 (ddd, C(8)); 138,68 (m, C(5b)); 150,07 (dd, C(9a)). MS: 228 (10,  $M^+$ ), 84 (100), 58 (17), 41 (9).

( $\pm$ )-(*4aRS,5aRS,10aRS*)-3-Benzyl-1,2,3,4,4a,5,5a,10-octahydro-5a-methylpyrido[4',3':1,4]cyclobut[1,2-b]indol (2): Hellbraunes Öl. IR (Film): 3362m, 3061m, 3026m, 2949s, 2922s, 2800s, 2758m, 1879w, 1809w, 1713w, 1607s, 1493m, 1481s, 1462s, 1391m, 1366m, 1344m, 1313m, 1254m, 1215w, 1196w, 1177w, 1153w, 1122m, 1070m, 1020m, 960w, 908w, 872w, 851w, 798w, 744s, 698s, 667w.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (s, Me–C(5a)); 1,69 (ddd,  $J = 14,5, 4,0, 1,0$ , 1 H–C(1)); 2,04 (t,  $J = 10,0$ , 1 H–C(5)); 2,10 (t,  $J = 10,0$ , 1 H–C(5)); 2,10 (m, 1 H–C(2)); 2,29 (dd,  $J = 12,0, 6,0$ , 1 H–C(4)); 2,35 (m, 1 H–C(1)); 2,40 (m, H–C(4a)); 2,52 (ddd,  $J = 12,0, 3,0, 2,0$ , 1 H–C(4)); 2,75 (m, 1 H–C(2)); 3,51 (d,  $J = 13,5$ , 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ); 3,56 (d,  $J = 13,5$ , 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ); 6,68 (d,  $J = 7,5$ , H–C(9)); 6,79 (td,  $J = 7,5, 1,0$ , H–C(7)); 7,05 (td,  $J = 7,5, 1,0$ , H–C(8)); 7,11 (dd,  $J = 7,5, 1,0$ , H–C(6)); 7,25 (tm,  $J = 8,0$ ,  $H_p$  von Ph); 7,33 (tm,  $J = 8,0$ , 2  $H_m$  von Ph); 7,37 (dm,  $J = 8,0$ , 2  $H_o$  von Ph).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $^1\text{H}$ -gekoppelt;  $\text{CDCl}_3$ ): 21,07 (dq, Me–C(5a)); 29,06 (tm, C(1)); 35,76 (tm, C(5)); 38,41 (dm, C(4a)); 49,48 (m, C(5a)); 50,33 (tm, C(2)); 54,36 (tm, C(4)); 63,04 (tm,  $\text{PhCH}_2$ ); 64,54 (m, C(10a)); 110,99 (dd, C(9)); 119,44 (dd, C(7)); 124,09 (dd, C(6)); 126,80 (dt,  $C_p$  von Ph); 127,42 (ddd, C(8)); 128,09 (dd, 2  $C_m$  von Ph); 128,77 (dm, 2  $C_o$  von Ph); 138,70 (m, C(5b)); 138,91 (m,  $C_{ipso}$  von Ph); 150,17 (dd, C(9a)). MS: 304 (5,  $M^+$ ), 160 (100), 91 (81).

( $\pm$ )-(*4aRS,5aSR,10aRS*)-1,2,3,4,4a,5,5a,10-Octahydro-3-methyl-5a-phenylpyrido[4',3':1,4]cyclobut[1,2-b]indol (3): Hellbraunes Öl. IR (Film): 3638w, 3354m, 3055m, 3024m, 2935s, 2843m, 2785s, 2683m, 1886w, 1605s, 1495m, 1462s, 1377s, 1313m, 1296m, 1256m, 1244m, 1213w, 1159m, 1138w, 1103m, 1080w, 1059m, 1038m, 978w, 922w, 874w, 845w, 804m, 750s, 700s, 671w, 631m.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,63 (m, 1 H–C(1)); 1,89 (m, 1 H–C(2)); 1,97 (m, 1 H–C(1)); 2,13 (dd,  $J = 12,0, 6,0$ , 1 H–C(4)); 2,25 (s, Me–N(3)); 2,35 (dd,  $J = 10,0, 8,5$ , 1 H–C(5)); 2,57 (m, 1 H–C(2)); 2,59 (m, H–C(4a)); 2,65 (dt,  $J = 12,0, 1,5$ , 1 H–C(4)); 2,75 (t,  $J = 10,0$ , 1 H–C(5)); 6,75 (td,  $J = 7,5, 1,0$ , H–C(7)); 6,82 (d,  $J = 8,0$ , H–C(9)); 6,90 (dd,  $J = 7,5, 1,5$ , H–C(6)); 7,02 (dm,  $J = 8,0$ , 2  $H_o$  von Ph); 7,09 (td,  $J = 8,0, 1,5$ , H–C(8)); 7,15 (tt,  $J = 7,5, 1,5$ ,  $H_p$  von Ph); 7,24 (tm,  $J = 8,0$ , 2  $H_m$  von Ph). NOE ( $H_h$  und  $H_i$  = zu höherem bzw. tieferem Feld verschobenes H von  $\text{CH}_2$ ):  $H_i$ -C(1)/ $H_i$ -C(5) (=  $H_h$ );  $H_h$ -C(1)/ $H_o$  von Ph; H–C(4a) (=  $H_p$ )/ $H_h$ -C(5) (=  $H_p$ ), H–C(9);  $H_h$ -C(5) (=  $H_p$ )/H–C(4a) (=  $H_p$ ), H–C(6);  $H_i$ -C(5)/ $H_i$ -C(1),  $H_o$  von Ph; H–C(6)/ $H_h$ -C(5) (=  $H_p$ ), H–C(9)/H–C(4a) (=  $H_p$ );  $H_o$  von Ph/ $H_i$ -C(5) (=  $H_h$ );  $H_o$  von Ph/ $H_h$ -C(1).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $^1\text{H}$ -gekoppelt;  $\text{CDCl}_3$ ): 30,18 (tm, C(1)); 30,45 (tm, C(5)); 37,11 (dm, C(4a)); 46,68 (q, Me–N(3)); 52,31 (tm, C(2)); 55,74 (tm, C(4)); 57,99 (m, C(5a)); 66,15 (m, C(10a)); 112,02 (ddm, C(9)); 120,31 (ddd, C(7)); 125,91 (dd, C(6)); 125,99 (dt,  $C_p$  von Ph); 127,01 (dm, 2  $C_o$  von Ph); 127,67 (ddd, C(8)); 127,93 (ddm, 2  $C_m$  von Ph); 139,54 (m, C(5b)); 143,51 (td,  $C_{ipso}$  von Ph); 150,85 (dd, C(9a)). MS: 290 (24,  $M^+$ ), 289 (20), 163 (12), 96 (30), 84 (100), 72 (11), 71 (10), 58 (61).

( $\pm$ )-(*4aRS,5aSR,10aRS*)-7-Chloro-1,2,3,4,4a,5,5a,10-octahydro-3-methyl-5a-phenylpyrido[4',3':1,4]cyclobut[1,2-b]indol (4): Leicht rötliche Kristalle. Schmp. 151–154°. IR (KBr): 3217m, 3086w, 3061w, 2978m, 2959s,

2928m, 2793s, 2725w, 2671w, 1601s, 1475s, 1447s, 1389w, 1373m, 1294m, 1261s, 1242s, 1223w, 1157m, 1130m, 1111m, 1080w, 1051w, 1022w, 980w, 926w, 870m, 804s, 777m, 756m, 714m, 698s, 579m, 629m. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,62 (dm, *J* = 14,0, 1 H–C(1)); 1,89 (m, 1 H–C(2)); 1,95 (m, 1 H–C(1)); 2,12 (dd, *J* = 12,0, 6,0, 1 H–C(4)); 2,24 (s, Me–N(3)); 2,35 (dd, *J* = 10,5, 8,5, 1 H–C(5)); 2,55 (m, 1 H–C(2)); 2,58 (m, H–C(4a)); 2,64 (dt, *J* = 12,0, 1,5, 1 H–C(4)); 2,75 (*t*, *J* = 10,5, 1 H–C(5)); 4,05 (*s*, NH); 6,71 (d, *J* = 8,5, H–C(9)); 6,85 (*d*, *J* = 2,0, H–C(6)); 7,01 (dm, *J* = 7,5, 2 H<sub>o</sub> von Ph); 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,0, H–C(8)); 7,16 (*tt*, *J* = 7,5, 1,5, H<sub>p</sub> von Ph); 7,25 (*tm*, *J* = 7,5, 2 H<sub>m</sub> von Ph). <sup>13</sup>C-NMR (<sup>1</sup>H-gekoppelte; CDCl<sub>3</sub>): 30,10 (*tm*, C(1)); 30,56 (*tm*, C(5)); 37,19 (*dm*, C(4a)); 46,70 (*q*, Me–N(3)); 52,25 (*tm*, C(2)); 55,70 (*tm*, C(4)); 58,22 (*m*, C(5a)); 66,77 (*m*, C(10a)); 112,81 (*d*, C(9)); 124,66 (*dt*, C(7)); 126,18 (*ddd*, C(6)); 126,41 (*dt*, C<sub>p</sub> von Ph); 127,03 (*ddd*, 2 C<sub>o</sub> von Ph); 127,75 (*ddd*, C(8)); 128,17 (*dd*, 2 C<sub>m</sub> von Ph); 141,31 (*m*, C(5b)); 142,85 (*td*, C<sub>ipso</sub> von Ph); 149,56 (*dd*, C(9a)). MS: 324 (14, M<sup>+</sup>), 323 (10), 96 (17), 84 (100), 72 (16), 70 (14), 58 (71).

(±)-(4aRS,5aSR,10aRS)-3-Benzyl-7-chloro-1,2,3,4,4a,5,5a,10-octahydro-5a-phenylpyridof[4',3':1,4]cyclobut[1,2-b]indol (5): Gelbes Pulver. Schmp. 65–67°. IR (KBr): 3366m, 3082w, 3059m, 2928m, 2800m, 2758m, 1950w, 1873w, 1701w, 1601m, 1495m, 1474s, 1447s, 1425m, 1393w, 1366w, 1344w, 1292m, 1254m, 1180w, 1148m, 1126w, 1101m, 1072w, 1038w, 1024m, 928w, 908w, 874m, 812s, 700s, 631w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,64 (*dm*, *J* = 10,0, 1 H–C(1)); 1,98 (*m*, 1 H–C(2)); 1,99 (*m*, 1 H–C(1)); 2,22 (*dd*, *J* = 12,5, 5,5, 1 H–C(4)); 2,32 (*dd*, *J* = 10,0, 8,0, H–C(5)); 2,55 (*m*, H–C(4a)); 2,63 (*m*, H–C(2)); 2,64 (*q*, *J* = 14,0, H–C(4)); 2,80 (*t*, *J* = 10,5, 1 H–C(5)); 3,48 (*d*, *J* = 13,5, 1 H, PhCH<sub>2</sub>); 3,52 (*d*, *J* = 13,5, 1 H, PhCH<sub>2</sub>); 6,72 (*d*, *J* = 8,0, H–C(9)); 6,85 (*d*, *J* = 2,0, H–C(6)); 7,02 (*dm*, 2 H<sub>o</sub> von Ph); 7,04 (*dd*, *J* = 8,0, 2,0, H–C(8)); 7,19 (*t*, *J* = 8,0, H<sub>p</sub> von Ph); 7,25–7,35 (*m*, 2 H<sub>o</sub> von Ph, 5 arom. H von PhCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (<sup>1</sup>H-gekoppelt; CDCl<sub>3</sub>): 30,25 (*t*, C(1)); 30,69 (*t*, C(5)); 37,88 (*dm*, C(4a)); 50,06 (*tm*, C(2)); 53,43 (*tm*, C(4)); 58,26 (*m*, C(5a)); 62,97 (*m*, C(11)); 67,39 (*m*, C(10a)); 112,71 (*dt*, C(9)); 124,52 (*dt*, C(7)); 126,12 (*dm*, C(6)); 126,35 (*dm*, C<sub>p</sub> von Ph); 126,93 (*dm*, C<sub>p</sub> von PhCH<sub>2</sub>); 126,95 (*dm*, 2 C<sub>o</sub> von Ph); 127,69 (*dm*, C(8)); 128,17 (*dm*, 2 C<sub>m</sub> von Ph); 128,22 (*dm*, 2 C<sub>o</sub> von PhCH<sub>2</sub>); 128,82 (*dm*, 2 C<sub>m</sub> von PhCH<sub>2</sub>); 138,37 (*m*, C<sub>ipso</sub> von PhCH<sub>2</sub>); 141,33 (*m*, C(5b)); 143,18 (*td*, C<sub>ipso</sub> von Ph); 149,51 (*ddd*, C(9a)). MS: 401 (12, M<sup>+</sup>), 400 (30), 399 (20), 309 (10), 172 (14), 160 (100), 146 (16), 134 (78), 133 (26), 92 (12), 65 (12), 57 (15), 44 (26), 42 (36).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. J. Houlihan, 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', 'Indoles Part I–III', Wiley & Sons, New York, 1972 (Part I + II), 1979 (Part III), Vol. 25.
- [2] E. Teuscher, U. Lindequist, 'Biogene Gifte', G. Fischer Verlag, Stuttgart–New York, 1987, S. 351ff.
- [3] T. Kuttler, 'Pharmakologie und Toxikologie', Jungjohann-Verlagsgesellschaft, Neckarsulm–Stuttgart, 1990.
- [4] J. E. Saxton, 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', 'The Monoterpenoid Indole Alkaloids', Wiley & Sons, New York, 1983, Vol. 25, S. 783–822.
- [5] R. P. Foulds, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1914**, 1963; T. W. J. Taylor, P. M. Hobson, *ibid.* **1936**, 181.
- [6] F. Künzle, J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 798; G. Gast, J. Schmutz, D. Sorg, *ibid.* **1977**, *60*, 1644.
- [7] A. Leborgne, M. Moreau, N. Spassky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1027; D. P. Reynolds, J. C. Hollerton, A. Richards, *Anal. Appl. Spectrosc.* **1988**, *346*; C. Benson, P. Cay, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335.
- [8] H. Walter, *Ciba-Geigy AG*, Deutsche Offenlegungsschrift 4, 115, 535, 1991.
- [9] H. Walter, H. Sauter, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1274.
- [10] E. C. Taylor, I. J. Turchi, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 181; R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 947.
- [11] A. Padwa, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 131 (Übersichtsartikel zu intramolekularen Cycloadditionsreaktionen).
- [12] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742.
- [13] W. N. Speckamp, S. J. Veenstra, J. Dijkink, R. Fortgens, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4643; S. Veenstra, W. N. Speckamp, *ibid.* **1981**, *103*, 4645.
- [14] R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kempf, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 41; R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1201.
- [15] J. C. Pommelet, J. Chucho, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1571.
- [16] E. Pohjala, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2585.
- [17] I. Fleming, 'Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen', Verlag Chemie, Weinheim–New York, 1979, S. 101ff.; H. B. Kagan, 'Organische Stereochemie', Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1977, S. 224–225.
- [18] H. Walter, unveröffentlichte Versuche.