

Medizinische Chemie · Medicinal Chemistry

Chimia 50 (1996) 209–213
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
ISSN 0009–4293

Beispiel für die Evolution der Synthese eines Entwicklungsproduktes: Herstellung des als 5-HT_{2C/2B}-Receptor-Antagonisten wirksamen Indolo-naphthyridin-Derivates SDZ SER-082 in enantiomerenreiner Form

Herbert Mühle^{a)}*, Joachim Nozulak^{b)}*, Jacques Cercus^{a)}, Ernst Küsters^{a)}, Ulrich Beutler^{c)}, Gerhard Penn^{c)} und Werner Zaugg^{c)}

Abstract. *cis*-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methylindolo[1,7-*bc*][2,6]naphthyridine (*rac*-4) (SDZ SER-082) is a selective and potent 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist, exerting weak affinity towards the 5-HT_{2A} receptor site. The compound 4 was found to be a potential development candidate in several CNS indications. The key step in the initial synthesis was the photocyclization of the indolyl tetrahydropyridino-carbamic acid ethyl ester 1 to afford the *cis/trans*-naphthyridine 2/3. This process turned out to be inefficient for a scale-up. Three alternative synthetic routes A, B and C are discussed: The 'Imino-Diels-Alder' reaction applying indoline/formaldehyde/cyclopentadiene (route A) and the intramolecular Heck cyclization of 7-bromo-2,3-dihydro-1-[(1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridyl)-carbonyl]-1H-indole (10) (route B) were surpassed in their synthetic efficiency by the Friedel-Crafts cyclization of 4-(2,3-dihydroindole-1-carbonyl)-1-methylpiperidin-3-one (16) (route C), followed by reduction to give rise to the racemic naphthyridine *rac*-4. It was subjected to resolution by applying a kg scale repetitive chromatography on a chiral stationary phase to give (+)-(7a*S*,11a*R*)-4 in over 90% yield and 99.9% enantiomeric purity.

1. Einleitung

Das neuartige Indolo[1,7-*bc*][2,6]-naphthyridin-Ringsystem wurde erstmals von Nozulak und Mitarbeitern beschrieben [1]. Bestrahlung des Indolinylnaphthyridin-tetrahydropyridin-carbaminesters 1 (Schema 1) lieferte ein 2:1-Gemisch der Naphthyridinone 2 (*cis*) und 3 (*trans*). Eine Trennung war nur säulenchromatographisch und unter beträchtlichem Substanzverlust möglich. Durch Epimerisierung an C(7a) in 3 konnte hingegen das 2:1 Isomeregemisch 2/3 über das Titanenolat (LDA/Chlorotri(isopropoxy)titan) in ein solches von 9:1 übergeführt werden. Reduktion von 2 mit Aluminiumhydrid und anschließende Umkristallisation als Di-*O,O'*-*p*-toluyl-L-tartrat führte nach Frei-

setzung des Salzes zum (+)-(7a*S*,11a*R*)-Naphthyridin 4, das sich bei der pharmakologischen Prüfung in verschiedenen Tests als selektiver und potenter 5-HT_{2C/2B}-Receptor-Antagonist mit relativ schwacher Affinität zum 5-HT_{2A}-Receptor erwies [1]. Im Gegensatz dazu zeigte die sich aus dem Isomeren 3 ableitende Reihe der *trans*-Naphthyridine keine entsprechende Selektivität in der pharmakologischen Prüfung und war daher weniger interessant.

Da der photochemische Ringschluss 1 → 2/3 bei der Herstellung grösserer Substanzmengen technisch zu aufwendig war, wurde nach alternativen Syntheseverfahren gesucht, worüber nachfolgend berichtet wird.

2. Strategie und Syntheseversuche

Unser Ziel war die Entwicklung einer einfachen, möglichst kurzen stereoselektiven Synthese von *rac*-4 zur Abdeckung eines grösseren Wirkstoffbedarfs für die erweiterten pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen. Für die Herstellung von enantiomerenreinem Wirkstoff (+)-4 war bei allen Strategien eine Racematspaltung vorgesehen.

Von zahlreichen retrosynthetischen Überlegungen und Syntheseversuchen werden wir uns an dieser Stelle auf die drei Konzepte beschränken, die im Schema 2 aufgeführt sind. In allen drei Fällen wurden die Verknüpfungen des Indolins zum Piperidinanteil als 'strategische Bindungen' betrachtet, die entweder konzertiert oder schrittweise geschlossen, zum Aufbau des Naphthyridin-Ringsystems führten. Die Bausteine der Retrosynthese bestanden somit aus Indolin und einem Piperidin-Derivat, das am Indolin aufgebaut wurde oder mit Indolin – im Sinne einer konvergenten Synthese – umgesetzt wurde. Die Synthesen werden im nachfolgenden als Wege A–C diskutiert.

2.1. Diels-Alder-Weg A

Grieco und Bahsas [2] haben gezeigt, dass Imminiumionen aus aromatischen Aminien und Formaldehyd Heterodiene bilden, die in Anwesenheit von Cyclopentadien zu Tetrahydrochinolinen reagieren. Analog sollte Indolin (5) als aromatische Aminkomponente in einem Schritt die Schlüsselverbindung 6 mit dem kompletten C-Gerüst und der erwünschten *cis*-Verknüpfung der Ringe von *rac*-4 ergeben. Nach Transformation der C(9)=C(10)-Bindung von 6, z.B. mit Ozon oder OsO₄ unter Sharpless-Bedingungen/Perjodat-Oxidation, sollte anschliessend die Ein-

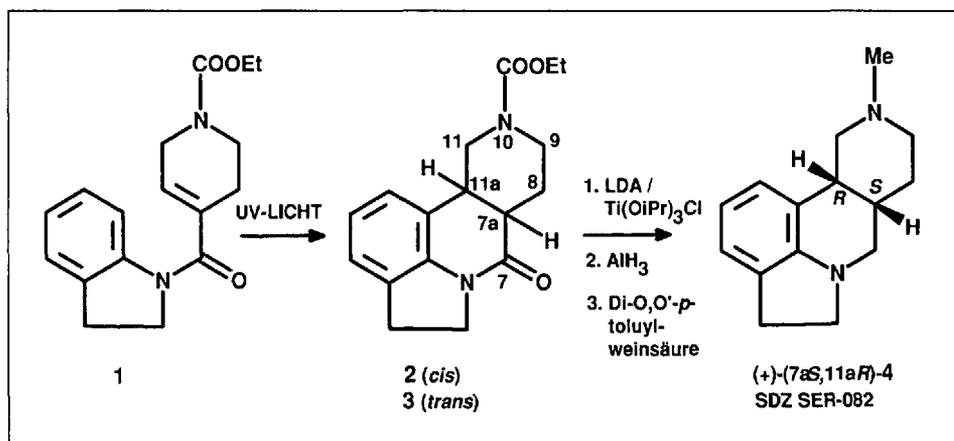
*Korrespondenz: Dr. H. Mühle^{a)}, Dr. J. Nozulak^{b)}

^{a)} Chemische Verfahrensforschung und Entwicklung
Sandoz Pharma AG
CH-4002 Basel

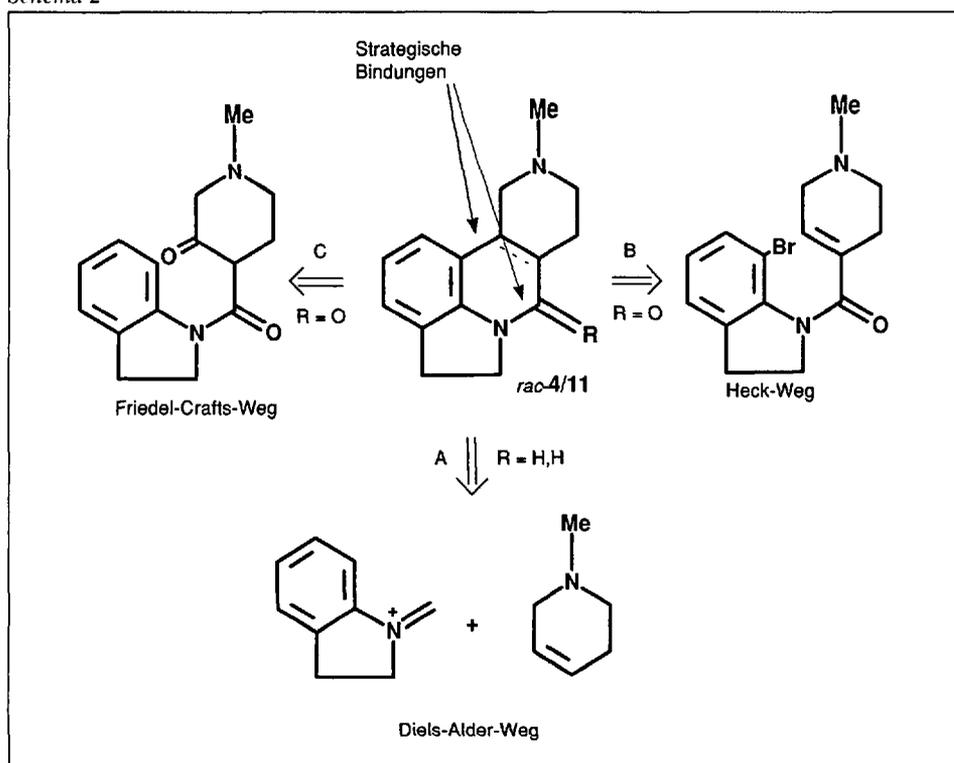
^{b)} Präklinische Forschung
Sandoz Pharma AG
CH-4002 Basel

^{c)} Chemie-Ingenieur-Technik
Sandoz Pharma AG
CH-4002 Basel

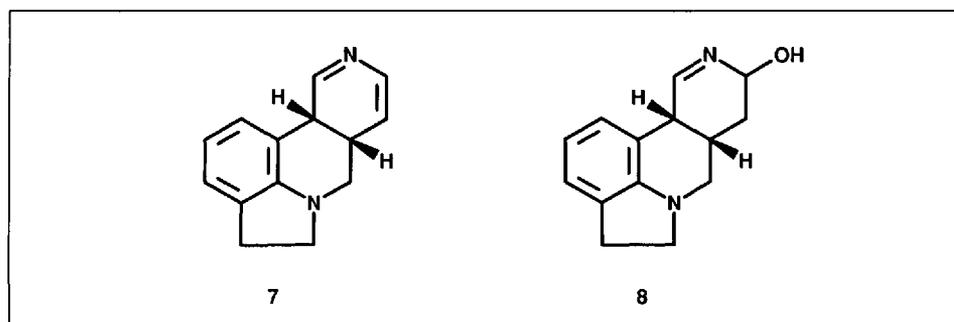
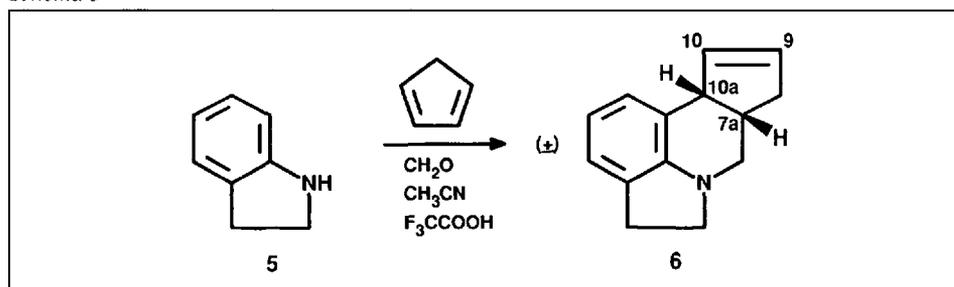
Schema 1



Schema 2



Schema 3



führung der N-Funktion mit NH_3 oder MeNH_2 zum Zielmolekül *rac-4* gelingen.

Umsetzung von Indolin/Trifluoroessigsäure in MeCN mit Cyclopentadien/wässriger Formaldehydlösung analog zu Angaben von *Grieco* und *Bahsas* [2] lieferte in 63proz. Ausbeute kristallines **6**. Ein zweites Regioisomeres wurde nicht gebildet. Die NMR-Spektren der Verbindung **6** zeigen für H-C(10a) bei 3.74 ppm eine typische *cis*-Kopplungskonstante von $J = 6.5$ Hz. Bei der entsprechenden *trans*-Kopplung wäre $J > 10$ Hz zu erwarten gewesen. Die Lage der C=C-Bindung wurde nach preliminären COSY/NMR Experimenten zwischen C(9) und C(10) vermutet, da H-C(10a) mit dem olefinischen H-C(10) eine vicinale Kopplung $J = 6$ Hz zeigt und ausser mit H-C(7a) mit keinem weiteren H-Kern koppelt.

Alle Versuche, die C(9)=C(10)-Bindung in **6** zu funktionalisieren, verliefen ergebnislos. So gelang es z.B. nicht, **6** durch 'Amozonolyse' nach *Fremery* und *Fields* [9] zu den Verbindungen vom Typ **7** bzw. **8** umzusetzen, die reaktiv in *rac-4* übergeführt werden könnten. Isoliert wurden vor allem polymere Produkte. Ähnliche Ergebnisse lieferten Ozonolysen in MeOH bei -40° oder Eisessig als auch Behandlung von **6** mit Kaliumpermanganat in verschiedenen Lösungsmitteln, *m*-Chlorperbenzoesäure in CH_2Cl_2 oder unter *Sharpless*-Bedingungen ($\text{OsO}_4/\text{Dioxan}/\text{NaIO}_4$; AD-mix/*p*-Toluolsulfonamid/ $\text{Na}_2\text{SO}_3/t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ [10]). In keinem Fall war es möglich, ein definiertes Reaktionsprodukt zu fassen.

Anstelle von Cyclopentadien wurden 1-Methyl- bzw. Carboethoxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin **9a** [4], 1-Methyl- bzw. Carboethoxy-3-methoxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin **9b** [5] als Dienophile in der 'Imminium-Diels-Alder-Reaktion' nach *Grieco* und *Bahsas* [2] versucht (Schema 4). Diese wie auch Maleinsäureanhydrid erwiesen sich als völlig unreaktiv. Ebenfalls keine Reaktion zeigten Modellversuche mit 2-Chloroanilin, Benzaldehyd und Trifluoroessigsäure nach *Grieco* und *Bahsas* [2].

2.2. Weg B via Heck-Reaktion

Schlüsselverbindung bei dieser Strategie ist das Naphthyridinon **11**, welches durch eine intramolekulare Heck-Reaktion aus dem 7-Bromo-indolderivat **10** zugänglich sein sollte (Schema 5) [6]. Nach Reduktion der Lactamgruppe und Hydrierung der C=C-Bindung ist *rac-4* in der gewünschten *cis*-Konfiguration zu erwarten. Das Heck-Edukt **10** konnte analog dem von *Nozulak et al.* [1] beschriebenen Verfahren aus dem kürzlich von *Iwao* und

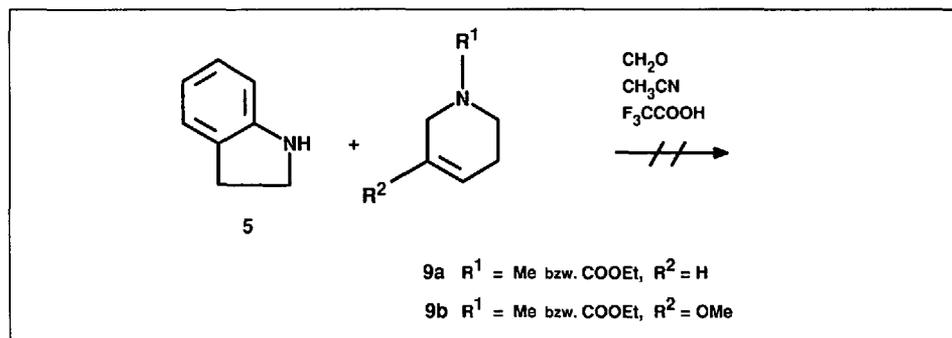
Kuraishi [7] beschriebenen 7-Bromoin-dolin (**12**) aufgebaut werden. Die Herstellung des Pyridyl-indolderivates **13**, des entsprechenden Pyridiniumiodides **14** und dessen Reduktion zum Tetrahydropyridin **10** verliefen in guten Ausbeuten.

Bei der nachfolgenden intramolekularen Heck-Reaktion von **10** sind nach Grigg [6] *a priori* zwei Produkte zu erwarten: Die Spiroverbindung **15** durch einen 5-*exo-trig*- oder das gewünschte Lactam **11** durch einen 6-*endo-trig*-Ringschluss. Im allgemeinen sind 5-*exo-trig*-Ringschlüsse bevorzugt. Beim Ringschluss von **10** mit katalytischen Mengen Palladiumacetat/Tri-*o*-toluylphosphin/Et₃N in MeCN bei 90° erhielt man in < 10proz. Ausbeute ein Produkt, dem aufgrund der analytischen Daten die Struktur **11** zukam. Die Verbindung **15** war nicht nachzuweisen. Der Ringschluss erfolgte somit nach 6-*endo-trig*. Bei Verwendung von stöchiometrischen Mengen Palladiumacetat konnte die Ausbeute auf 75% gesteigert werden. Ursprünglich wurde angenommen, dass der basische Stickstoff in **10** bzw. **11** als 'Palladiumfänger' wirkte und damit die stöchiometrischen Mengen Palladiumacetat erklärt werden könnten. Dankwardt und Flippin [11] berichteten kürzlich, dass die Cyclisierung von Acryloyl-7-bromo-indolin ausschließlich nach dem 6-*endo-trig*-Weg abläuft und bezüglich Palladium katalytisch ist. Für diese Diskrepanz gibt es z.Zt. noch keine Erklärung. Das Naphthyridinon **11** wurde, wie im nächsten Kapitel beschrieben, in zwei Stufen zu *rac*-4 reduziert.

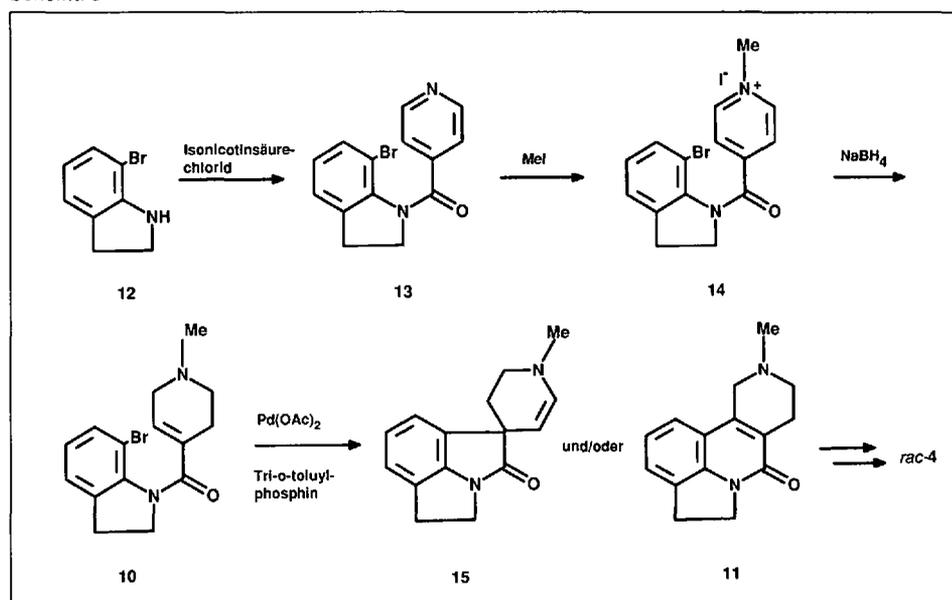
2.3. Weg C via Friedel-Crafts-Ringschluss

Die Herstellung des für den Ringschluss nach Friedel-Crafts benötigten Schlüsselzwischenproduktes **16** konnte ausgehend von Indolin (**5**) auf dem in Schema 6 angegebenen Weg in guten Ausbeuten hergestellt werden. Der Ringschluss erfolgte in Anlehnung an die Versuche von Bose *et al.* [8] durch Erwärmen von **16** mit der 10fachen Menge Polyphosphorsäure auf 110°. Nach Verdünnen mit Wasser und alkalisch stellen mit Natronlauge auf pH 10–12, fiel **11** rein und fast quantitativ an. Überführung in das Zielmolekül *rac*-4 erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde **11** mit Aluminiumhydrid zu **17** reduziert (**17** ist in Lösung nicht sehr stabil, aber als Hydrogenmaleinat unter N₂ über längere Zeit im Kühlschrank unverändert haltbar) und – ohne Isolierung – in EtOH bei 45°/10 bar zu *rac*-4 hydriert. Das *cis/trans*-Verhältnis betrug 92:8, nach Kristallisation als Hydrogenmaleinat 99:1.

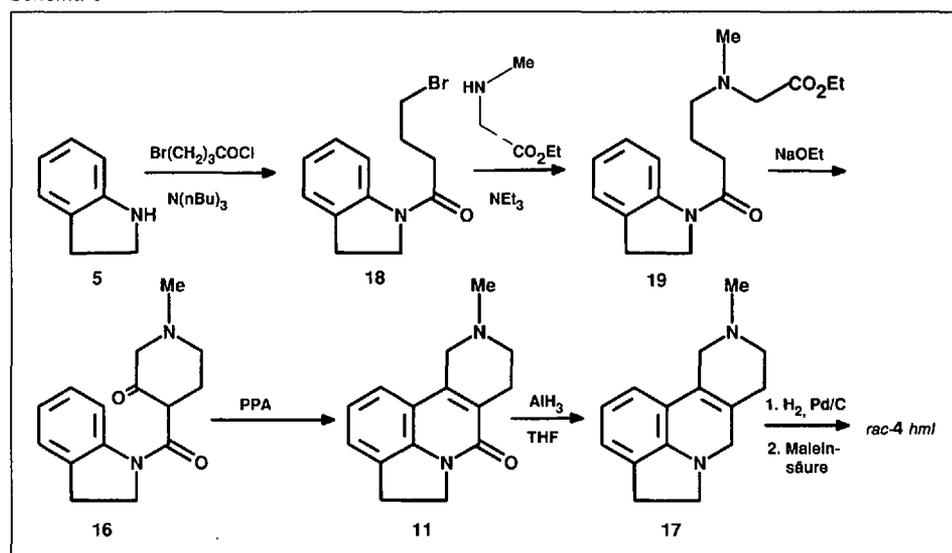
Schema 4



Schema 5



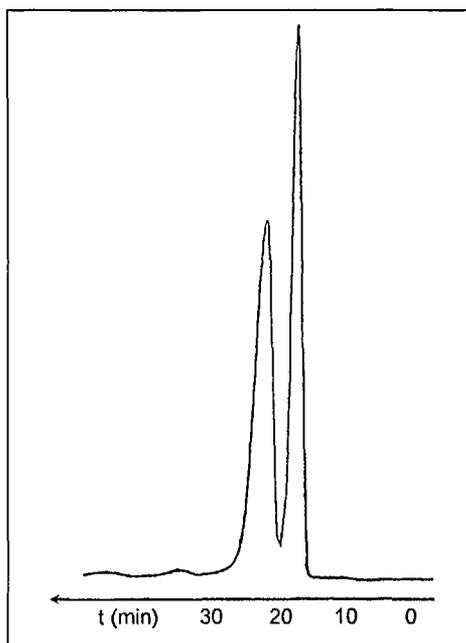
Schema 6



3. Enantiomerentrennung durch repetitive Chromatographie

Die Racematspaltung von *rac*-4 wurde durch repetitive Chromatographie an einer chiralen stationären Phase (CSP) durchgeführt. Stellvertretend für diverse CSP, die sich zur Enantiomerentrennung von *rac*-4 anbieten, ist die semi-präparative

Trennung von 0.5 g Racemat an 190 g Chiralcel-OD in der Figur wiedergegeben. Die präparative Trennung selbst erfolgte an einer Säule der Dimension 34x10 cm I.D., die mit 1.8 kg einer selbst entwickelten CSP gefüllt war [12]. Die repetitive Chromatographie bot sich aufgrund eines vergleichbaren Trennfaktors ($\alpha = k_2'/k_1' = 1.5$) in Verbindung mit kurzen Elutions-



Figur. Chromatographische Enantiomerentrennung von 0.5 g *rac*-4 mittels HPLC an 190 g Chiralcel-OD (20 μ m). Mobile Phase: Hexan/2-Propanol 9:1 (+ 0.1% Diethylamin); Flussrate: 23 ml/min; UV-Detektion: 225 nm; Injektionsvol.: 5 ml mobile Phase.

zeiten für dieses Trennproblem besonders an. Mit den 1.8 kg CSP konnten jeweils 5 g Racemat in Intervallen von 4 min injiziert werden. In einem ersten Schritt konnten auf diese Weise 3 kg *rac*-4 in 40 h chromatographiert werden. Das Enantiomerenverhältnis der Wertfraktionen betrug 90:10. In einem zweiten Durchgang konnte durch Injektion von je 5 g Eindampfrückstand (Enantiomerenverhältnis *e.r.* 90:10) in 8 min Intervallen das gewünschte (+)-(7*a*S,11*a*R)-4 mit *e.r.* 99.9:0.1 aufgereinigt werden. Die Vergrößerung des Injektionsintervalls im zweiten Durchgang war notwendig, um neben dem (-)-Antipoden noch weitere chemische Verunreinigungen zu entfernen. Durch diesen Doppelschritt konnte aus 3 kg *rac*-4 der zuerst eluierte Antipode (+)-(7*a*S,11*a*R)-4 ($[\alpha]_D^{25} = +132$ (*c* = 0.5, MeOH) [1]) in einer Chromatographiezeit von <100 h mit >90proz. Ausbeute und *e.r.* >99.95:0.05 erhalten werden.

4. Diskussion der Resultate

Die *Friedel-Crafts*-Cyclisierung (Weg C) von **16** erwies sich als die geeignetste Methode zur Herstellung von grösseren Mengen Wirkstoff *rac*-4. In der Literatur waren keine Angaben oder Beispiele bezüglich der Reduktion des ungesättigten Lactams **11** zu *rac*-4 zu finden. Die mit hoher Selektivität und Ausbeute verlaufende Aluminiumhydrid-Reduktion **11** \rightarrow **17** war bemerkenswert. Andere Redukti-

onsmittel wie z.B. LiAlH₄ oder DIBA waren wenig selektiv und gaben Zersetzungsprodukte. Die Hydrierung der tetra-substituierten C=C-Bindung von **17** mit Pd/C ermöglichte, die *cis*-Ringverknüpfung mit hoher Stereoselektivität einfach und sicher zu kontrollieren. Bei grösseren Ansätzen hatte es sich aus Stabilitätsgründen bewährt, **17** nicht zu isolieren, sondern direkt zu *rac*-4 zu hydrieren.

Die von uns verwendete präparative Chromatographie an CSP hat sich zu einer wichtigen und im Einzelfall kostengünstigen Alternative zur Herstellung enantiomerenreiner Wirkstoffe entwickelt [13]. Für die Fabrikation der bei SDZ SER-082 geforderten Mengen an enantiomerenreinem Wirkstoff (+)-4 war diese Technik aufgrund der zu realisierenden Ausbeuten von >90% die Methode der Wahl. Sie lag deutlich über derjenigen der klassischen Diastereoisomerentrennung [1].

Die *Heck*-Cyclisierung von **10** (Weg B) führte zum gleichen Schlüsselzwischenprodukt **11** wie die *Friedel-Crafts*-Cyclisierung von **16**. Da aber die Herstellung von 7-Bromoindolin (**12**) durch gezielte Lithiierung nach *Iwao* und *Kuraishi* [7] eine Tieftemperaturreaktion mit *sec*-BuLi/TMEDA notwendig machte und die Synthese zwei Stufen länger war, wurde dem Verfahren C der Vorzug gegeben. Mit ein Grund war auch der Einsatz von stöchiometrischen Mengen Palladium [11].

Die durch 'Imminium-Diels-Alder'-Reaktion in guter Ausbeute zugängliche Verbindung **6** konnte nicht in das Zielmolekül *rac*-4 übergeführt werden. Das Reaktionsprodukt **6** war bei dem Versuch, die Doppelbindung selektiv zu funktionalisieren, gegenüber verschiedenen Oxidationsmitteln entweder inert oder zersetzte sich unkontrolliert.

Die Untersuchung zeigte, dass ausgehend von Indol der Weg C über die *Friedel-Crafts*-Cyclisierung zu einem Verfahren für die Herstellung von Verbindung *rac*-4 führte, das für den 'Scale up' gut geeignet war. Das *cis*-Diastereoisomere wurde durch einfache Kristallisation rein erhalten, die Racemattrennung war kurz und ergab hohe Ausbeuten. Die mit dem photochemischen Prozess **1** \rightarrow **2/3** verbundenen technischen Probleme und die vom ökologischen Standpunkt aus wegen des hohen Lösungsmittelbedarfs ungünstige säulenchromatographische Diastereoisomerentrennung konnten vermieden werden. Weg C erwies sich damit als ein ökologisch, ökonomisch und technisch interessantes Verfahren.

Wir danken Herrn Prof. Dr. D. Seebach für viele Diskussionen und Beratung bei der Abfassung des Manuskriptes.

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von Klaus Killius, Walter Nussbaum und Emil Schmid

Allgemeines. Alle Chemikalien stammten von Fluka. Die Reaktionen wurden mittels DC verfolgt. DC: Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); Laufmittel AcOEt oder AcOEt/MeOH-Gemische; Sichtbarmachung mit UV (254 nm) oder Ioddämpfen. Schmp.-Apparatur nach *Totoli* der Fa. Büchi (Typ 535), offene Röhren, nicht korrigiert. IR: Bruker IFS 66 FT-IR-Spektrometer, ν in cm⁻¹. ¹H-NMR: Bruker AM (360 MHz), chemische Verschiebungen in ppm rel. zum int. TMS. Kopplungskonstante *J* in Hz. MS: Finnigan MAT 212, *m/z* (rel. int.); Quelle: SAB mit 8 eV mit Xenon. Elementaranalysen: +/- 0.4% vom theoretischen Wert. Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von **4** mittels HPLC an Chiralcel-OD (250 mm x 4.6 mm I.D., 10 μ m, Daicel) in Hexan/2-Propanol/Diethylamin 95/5/0.1; Flussrate: 0.5 ml/min bei 20° Detektion bei 220 nm; Kapazitätsfaktoren: *k*₁'=1.18 und *k*₂'=1.76.

4,5,7,7a,8,10a-Hexahydrocyclopenta[c]pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin (**6**). Ein Gemisch von 53.4 ml (0.65 mol) Cyclopentadien (frisch destilliert) und 52.6 ml (0.65 mol) 37proz. wässr. Formaldehyd wurde bei 0° gut gerührt und bei 0–5° tropfenweise mit einer Lsg. von 16.7 g (0.14 mol) **5** in 85 ml CH₃CN und 10.7 ml CF₃CO₂H versetzt. Nach weiteren 5 h Rühren bei RT. wurde mit AcOEt verdünnt und auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase einmal mit AcOEt nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden bei 50° eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kugelrohrdestillation (125°/0.01 mm Hg) gereinigt: 17.5 g **6** (63% bez. Indolin), das nach einiger Zeit im Kühlschrank kristallisierte. IR (Film): 3049, 1605 (C=C). ¹H-NMR (C₆D₆): 2.09 (*m*, 1 H); 2.34 (*dd*, *J* = 12, 11, 1 H); 2.42 (*m*, 1 H); 2.60 (*m*, 1 H); 2.62 (*dd*, *J* = 12, 5, 1 H); 2.68 (*m*, 1 H); 2.72 (*m*, 1 H); 2.75 (*m*, 1 H); 3.00 (*m*, 1 H); 3.74 (*AMX*, *J* = 6.5, 6, 1 H); 5.52 (*m*, 1 H); 5.79 (*m*, 1 H); 6.68 (*dd*, *J* = 6, 6, 1 H); 6.92 (*d*, *J* = 6, 1 H); 6.95 (*d*, *J* = 6, 1 H). MS: 197 (*M*⁺).

7-Bromo-2,3-dihydro-1-(4-pyridylcarbonyl)-1H-indol (**13**). Herstellung analog dem für das debromierte Derivat beschriebenen Verfahren [1]. Ausbeute: 60%. Schmp. 152–153°. IR (KBr): 1663 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 3.12 (*t*, *J* = 7.2, 2 H); 4.13 (*t*, *J* = 9, 2 H); 7.03 (*dd*, *J* = 8.4, 8.4, 1 H); 7.24 (*d*, *J* = 8.4, 1 H); 7.43 (*d*, *J* = 8.5, 1 H); 7.59 (*dd*, *J* = 6.0, 5.0, 2 H); 8.75 (*dd*, *J* = 6.0, 5.0, 2 H).

4-[(7-Bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)carbonyl]-1-methylpyridiniumiodid (**14**). Herstellung analog dem für das nicht bromierte Derivat beschriebenen Verfahren [1]. Ausbeute: 94%, gelbes Pulver. ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 3.21 (*t*, *J* = 6.5, 2 H); 4.21 (*t*, *J* = 6.5, 2 H); 4.5 (*s*, 3 H); 7.14 (*dd*, *J* = 6.5, 6.5, 1 H); 7.35 (*dd*, *J* = 6.5, 6.5, 1 H); 7.48 (*dd*, *J* = 6.5, 6.5, 1 H); 8.36 (*d*, *J* = 6.0, 2 H); 9.08 (*d*, *J* = 6, 2 H).

7-Bromo-2,3-dihydro-1-[(1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridyl)carbonyl]-1H-indol (**10**). Herstellung analog dem für das nicht bromierte

Derivat beschriebenen Verfahren [1]. Ausbeute: 72%, farblose Kristalle. Schmp. 97–98° IR (KBr): 1646 (C=C), 1663 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 2.41 (s, 3 H); 2.63 (m, 4 H); 3.06 (t, J = 7, 2 H); 3.09 (d, J = 3, 2 H); 4.17 (t, J = 6.5, 2 H); 6.32 (m, 1 H); 6.93 (dd, J = 7, 1 H); 7.17 (d, J = 7, 1 H); 7.38 (d, J = 7, 1 H). MS: 322 (M⁺).

4,5,8,9-Tetrahydro-11H-10-methyl-7-oxindolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (**11**). (Heck-Variante.) Zu einer Lsg. von 0.31 g (1 mmol) 7-Brom-2,3-dihydro-1-[(1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridyl)carbonyl]-1H-indol (**10**) in 70 ml trockenem MeCN und 0.28 ml (2 mmol) Et₃N wurden 0.046 g (0.15 mmol) Tri-*o*-toluylphosphin und 0.224 g (1 mmol) Pd(OAc)₂ gegeben und 5 d unter Rückfluss gerührt. Das Gemisch wurde auf RT. gekühlt, über Hyflo filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 10proz. Na₂CO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet und vollständig eingedampft: 0.34 g dunkelbrauner Schaum, der nach DC ca. 75% **11** enthielt (Vergleich mit Material hergestellt durch Friedel-Crafts-Ringschluss von **16**).

1-(4-Brom-1-oxobutyl)-2,3-dihydro-1H-indol (**18**). Zu einer Lsg. von 71.5 g (0.6 mol) **5**, 131.8 g (0.71 mol) Bu₃N und 870 ml Toluol wurden in 90 min bei 0° 73 ml (0.63 mol) 4-Brombuttersäurechlorid zugetropft. 1 h bei RT. nachrühren. Anschließend wurden 130 ml 2N H₂SO₄ zugegeben und 10 min bei RT. gerührt. Die Toluolphase wurde abgetrennt, 2mal mit je 200 ml H₂O gewaschen und im Vakuum bei 60° auf ein Volumen von ca. 300 ml eingengt. Anschließend wurde bei ca. 30–40° Hexan zugetropft, wobei das Produkt auskristallisierte. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Hexan gewaschen und bei 50° getrocknet: 147 g (91%) hellbraune Kristalle. Schmp. 90.8–91.6°. IR (KBr): 1648 (NCO). MS: 267 (M⁺). Anal. ber. für C₁₂H₁₄BrNO (268.15): C 53.75, H 5.26, Br 29.8, N 5.22; gef.: C 53.72, H 5.29, Br 29.6, N 5.21.

[[4-(2,3-Dihydroindol-1-yl)-4-oxobutyl]methylamino]essigsäureethylester (**19**). In eine Suspension von 100 g (0.65 mol) Sarcosinethylester. HCl in 780 ml Toluol wurden in 1 h bei 0° 17.8 g (1.04 mol) NH₃-Gas eingeleitet. Das ausgefallene NH₄Cl wurde abfiltriert und zur Entfernung des überschüssigen NH₃ wurden ca. 150 ml Toluol abdestilliert und dann 90.6 ml (0.65 mol) Et₃N zugegeben. Dann wurde innerhalb von 90 min bei 110° eine Lsg. von 118.9 g (0.44 mol) **18** in 700 ml Toluol zugetropft. Während der Zugabe fiel Et₃N·HBr aus. Nach beendetem Zulauf wurde noch 2 h bei 110° nachgerührt (DC < 2% Ausgangsmat.). Bei RT. wurden anschließend innerhalb von 10 min 75 ml Ac₂O zugetropft, 2 h bei 50° gerührt, auf RT. gekühlt, mit 600 ml H₂O und 200 ml AcOH versetzt und 10 min nachgerührt. Die wässr. Phase wurde abgetrennt und 2mal mit 150 ml Toluol gewaschen. Mit konz. NaOH wurde auf pH 10 gestellt, 2mal mit 150 ml Toluol extrahiert, die Toluolphase 2mal mit 100 ml H₂O gewaschen und bei 60°/25 Torr vollständig eingedampft: 90.6 g (67%) hellgelbes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.25 (t, J = 6.5, 3 H); 1.91 (quint., J = 6, 2 H); 2.39 (s, 3 H); 2.49 (t, J = 7, 2 H); 2.59 (t, J = 5, 2 H); 3.18 (t, J = 9, 2 H); 3.25 (s, 2 H); 4.07 (t, J = 9, 2 H); 4.18 (q, J = 6.5, 2 H);

6.99 (dd, J = 7, 7, 1 H); 7.18 (d überlagert durch dd, J = 7, 2 H); 8.22 (d, J = 7, 1 H). MS: 304 (M⁺). Anal. ber. für C₁₇H₂₄O₃ (304.3): C 67.08, H 7.95, N 9.2; gef.: C 66.52, H 8.16, N 8.55.

4-(2,3-Dihydroindol-1-carbonyl)-1-methylpiperidin-3-on (**16**). Zu einer Suspension von 23.35 g (0.326 mol) NaOEt in 470 ml Toluol wurden in 30 min bei 80–85° eine Lsg. von 87 g (0.286 mol) **19** in 310 ml Toluol getropft. Nach ca. 20–25 min Zulauf fiel das Natriumsalz von **16** aus. Nach beendeter Zugabe konnte im DC noch ca. 1% **19** nachgewiesen werden. Nachrührzeit: 1 h bei 80–85°, dann wurde auf RT. gekühlt, mit 900 ml H₂O versetzt und mit ca. 60 ml konz. HCl auf pH 2 gestellt. Nach Phasentrennung wurde die Toluolphase mit 190 ml H₂O nachextrahiert. Die vereinigten wässr. Phasen wurden unter Eiskühlung mit ca. 55 ml konz. NaOH auf pH 9.6–9.8 gestellt. Dabei fiel **16** aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit ca. 150 ml H₂O gewaschen und im Vakuumtrockenschrank 10 h bei 50° getrocknet: 55.1 g (74.6%) hellbeige Kristalle. Schmp. 154–157°. IR (KBr): 1710 (C=O), 1654 (CON), 1597 (Aromat). ¹H-NMR (DMSO): 2.03–2.10 (m, 1 H); 2.16–2.29 (m, 1 H); 2.26 (s, 3 H); 2.43–2.45 (m, 1 H); 2.86–2.95 (m, 2 H); 3.08–3.14 (m, 3 H); 3.80–3.97 (m, 1 H); 4.15 (q, J = 9, 2 H); 7.01 (dd, J = 7.5, 7.5, 1 H); 7.15 (dd, J = 7.5, 7.5, 1 H); 7.24 (d, J = 7.5, 1 H); 8.1 (d, J = 7.5, 1 H). MS: 258 (M⁺). Anal. ber. für C₁₅H₁₈O₂ (258.3): C 69.74, H 7.07, N 10.08; gef.: C 69.53, H 6.9, N 10.84.

4,5,8,9-Tetrahydro-11H-10-methyl-7-oxindolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (**11**). (Friedel-Crafts-Ringschluss.) 30 g (0.116 mol) **16** wurden portionsweise in 60–80 min bei 110° zu 300 g Polyphosphorsäure gegeben. Die Zugabe war exotherm und die Innentemp. stieg auf 116–118°. Die braune viskose Lsg. wurde noch 1 h bei 110° nachgerührt. Im DC war kein **16** mehr nachweisbar. Das Gemisch wurde auf 65° gekühlt und in 10–15 min sehr vorsichtig mit 66 ml H₂O versetzt. Die Zugabe war anfangs stark exotherm. Die entstandene Lsg. wurde auf 570 ml H₂O gegeben und mit ca. 770 ml konz. NaOH auf pH 10–12 gestellt, wobei die Temp. zwischen 60–70° gehalten wurde. Dabei fiel **11** aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit warmem H₂O neutral gewaschen. Trocknung bei 70°: 27.25 g (97.6%) hellbeige Kristalle. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.54 (s, 3 H); 2.72 (t, J = 5.5, 2 H); 2.83 (m, 2 H); 3.41 (t, J = 8, 2 H); 3.71 (t, J = 2, 2 H); 4.42 (t, J = 8, 2 H); 7.13 (t, J = 7.5, 1 H); 7.28–7.31 (m, 2 H). MS: 240 (M⁺). Anal. ber. für C₁₅H₁₆N₂O (240.3): C 74.97, H 6.7, N 11.65; gef.: C 74.6, H 7.8, N 11.89.

Hydrogenmaleinat von cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methylindolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (*rac*-**4**). Zu einer Suspension von 22.1 g (0.582 mol) LiAlH₄ in 550 ml THF wurden unter Ar bei –10° 15.64 ml (0.293 mol) 100proz. H₂SO₄ in 220 ml THF getropft. Nachrührzeit: 30 min bei –10°. Dann wurde in 45 min bei –10° eine Lsg. von 34 g (0.142 mol) **11** in 1400 ml THF zugetropft. Während der Zugabe wurde die Innentemp. zwischen –5° und –10° gehalten und bei dieser Temp. 30 min nachgerührt. Dann wurde in 30 min bei –10° bis 0° 290 ml 5proz. NaOH zugetropft. Die entstandene Suspension wurde 1 h bei RT. nachgerührt und

über Cellflock filtriert. Das Filtrat wurde bei 50°/20 mbar vollständig eingedampft. Eindampfrückstand: 33.7 g **17** (105% der Theorie). ¹H-NMR (CDCl₃): 2.18 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.60 (t, J = 5, 2 H); 2.97 (t, J = 6, 2 H); 3.24 (m, 4 H); 3.71 (m, 2 H); 6.59 (dd, J = 7, 1 H); 6.71 (d, J = 7, 1 H); 6.91 (d, J = 7, 1 H). Dieser Eindampfrückstand wurde in 470 ml abs. EtOH gelöst, klarfiltriert und unter Zusatz von 3.3 g 10proz. Pd/C bei 45°/20 bar 10 h hydriert. H₂-Aufnahme 120% der Theorie. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat bei 60° auf ein Volumen von 170 ml eingengt. Kühlung auf RT., dann in ca. 5 min Zugabe von 15.47 g Maleinsäure in 112 ml abs. EtOH. Nach kurzer Zeit kristallisierte das Hydrogenmaleinat von *rac*-**4** aus. Nach 5 h Nachrührzeit bei 5° wurde der Niederschlag abfiltriert und 10 h bei 50° getrocknet: 37.8 g (77.6%) hellgelbe Kristalle: *cis/trans* 99:1 (HPLC). ¹H-NMR ((D₆)DMSO, 120°): 1.72–1.79 (m, 1 H); 1.98–2.10 (m, 1 H); 2.28 (m, 1 H); 2.44 (s, 3 H); 2.49–2.70 (m, 3 H); 2.8–3.11 (m, 8 H); 3.37 (q, J = 6, 1 H); 6.53 (dd, J = 7, 7, 1 H); 6.83 (d, J = 7, 1 H); 6.91 (d, J = 7, 1 H). MS: 228 (M⁺).

Eingegangen am 1. März 1996

- [1] J. Nozulak, H.O. Kalkman, P. Floersheim, D. Hoyer, P. Schoeffter, H.R. Buerki, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 28.
- [2] P.A. Grieco, A. Bahsas, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 5855.
- [3] L.S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656; L.S. Povarov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 337; T.L. Gilchrist, A.M. Stannard, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3585; T. Kametani, H. Takeda, Y. Suzuki, T. Honda, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 499.
- [4] R.E. Lyle, R.E. Adel, G.G. Lyle, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 342.
- [5] P.S. Anderson, W.E. Krueger, R.E. Lyle, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 45, 4011.
- [6] R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthingam, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3557; R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthingam, T. Worakun, *ibid.* **1990**, 46, 4003; M.M. Abelman, T. Oh, L.E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4130.
- [7] M. Iwao, T. Kurashiki, *Heterocycles* **1992**, 34, 1031.
- [8] A.K. Bose, M.S. Mahas, V.V. Rao, C.T. Chen, J.R. Trehan, S.D. Sharma, S.G. Amin, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 1091.
- [9] M.J. Fremery, E.K. Fields, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2240; R.B. Miller, J.M. Frinke, *ibid.* **1980**, 45, 5312.
- [10] Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K.B. Sharpless, S.C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6407; E. Keinan, S.C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K.B. Sharpless, *ibid.* **1992**, 33, 6411; B.B. Lohray, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1317.
- [11] J.W. Dankwardt, L.A. Flippin, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2312. Diese Publikation erschien nach Abschluss unserer Arbeiten.
- [12] E. Küsters, *Proceedings of Chiral Europe '95*, London, 1995, S. 115.
- [13] St.C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1995**, Oktober 9, 44.