

Heinz Deubel*, Dieter Wolkenstein*, Horst Jokisch*, Thilo Messerschmitt**,
Sieghart Brodka** und Henning von Dobeneck**

Der Verlauf der Pyridylierung von Indolen und Pyrrolinonen mit Pyridin und Benzoylchlorid

Aus dem Forschungslabor der Rhein-Pharma Arzneimittel-Gesellschaft mbH*, Heidelberg,
und dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Techn. Universität München**

(Eingegangen am 1. September 1970)

Ein Gemisch von Benzoylchlorid und Pyridin stellt ein S_E -Reagenz dar, dessen Reaktion an Indolen und Pyrrolinonen-(2) untersucht wird. Mit Indolen bilden sich Dihydropyridyldiole (z. B. **1**) bzw. Pyridyldiole (z. B. **3**), während Pyrrolinone unter Eliminierung des Amid-Sauerstoffs zu Pyrrolderivaten wie **6**, **7** oder **10** aromatisiert werden. Reaktionsmechanismen werden vorgeschlagen und an Zwischenprodukten belegt.

The Course of the Pyridylation of Indoles and Pyrrolinones with Pyridine and Benzoylchloride

A mixture of pyridine and benzoyl chloride forms an S_E reagent whose reaction with indoles and pyrrolin-2-ones is investigated. Indoles are converted to dihydropyridyldioles, e. g. **1**, or to pyridyldioles, e. g. **3**, whereas pyrrolinones undergo aromatization to pyrroles, e. g. **6**, **7** or **10**, with elimination of the amide oxygen. Reaction mechanisms are proposed and confirmed by the isolation of intermediates.

Über die Pyridylierung von Indol haben wir erstmals vor 11 Jahren¹⁾ berichtet. Seitdem wurde das Thema verschiedentlich bearbeitet²⁻⁷⁾. Es wurde gefunden, daß Pyrrole⁸⁾, Alkoxyppyrrrole⁹⁾, Pyrrolinone und Phthalimidine¹⁰⁾ pyridyliert werden können. Im folgenden seien die Ergebnisse der Pyridylierung von Indolen und Pyrrolinonen zusammengefaßt und der Verlauf der Reaktion beschrieben.

Wenn dabei nur die Pyridylierung mittels Pyridin und Benzoylchlorid behandelt wird, so nehmen wir doch an, daß die entwickelten Anschauungen allgemein für analoge Systeme gelten. Statt Pyridin sind häufig andere Heterocyclusen verwendet worden^{2,10)} und statt Benzoylchlorid andere Säurehalogenide^{2,3,9)}.

1) H. v. Dobeneck, H. Deubel und F. Heichele, *Angew. Chem.* **71**, 310 (1959).

2) H. v. Dobeneck und W. Goltzsche, *Chem. Ber.* **95**, 1484 (1962).

3) J. C. Powers, *J. org. Chemistry* **30**, 2534 (1965).

4) CIBA (Erf. D. Beck und K. Schenker) Dtsch. Pat. (DDR) 50832, C. **139**, 48 – 1683 (1968).

5) Rhein-Pharma Arzneimittel GmbH, Belg. Patent 720 261.

6) D. Beck und K. Schenker, *Helv. chim. Acta* **51**, 260 (1968).

7) Dissertation S. Brodka, Techn. Univ. München 1967.

8) A. Treibs und A. Dietl, *Liebigs Ann. Chem.* **619**, 80 (1958).

9) H. Plieninger, U. Lerch und J. Kurze, *Angew. Chem.* **75**, 724 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 483 (1963); H. Plieninger, H. Bauer, W. Bühler, J. Kurze und U. Lerch, *Liebigs Ann. Chem.* **680**, 69 (1964).

10) H. v. Dobeneck, D. Wolkenstein, H. Deubel und H. Reinhard, *Chem. Ber.* **102**, 3500 (1969), dort weitere Literaturangaben.

Man kann formal unterscheiden zwischen:

1. der Pyridylierung von Verbindungen, die als Elektronenüberschuß-Heteroaromaten mit leicht polarisierbaren π -Elektronen vorliegen, wie in unserem Fall Indolderivaten;

2. der Pyridylierung von nicht-aromatischen Heterocyclen wie beispielsweise Pyrrolinonen und Phthalimidinen, aus denen im Verlauf der Reaktion Elektronenüberschuß-Heteroaromaten gebildet werden;

3. der Pyridylierung von Verbindungen mit aktiven Methylgruppen, wie von *Thomas* und *Jerchel*¹¹⁾ zusammenfassend beschrieben.

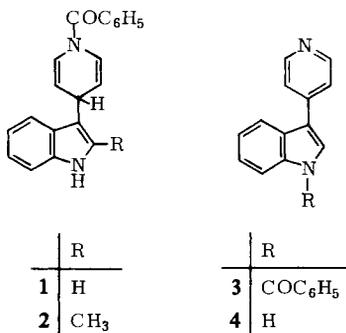
1. Die Pyridylierung von Indolderivaten

Indolderivate mit freier 3-Stellung reagieren mit Pyridin und Benzoylchlorid unter Bildung einer *N*-Benzoyl-dihydropyridyl-(4)-Verbindung wie **1** oder **2**.

Als elektrophiles Agens wirkt das *N*-Benzoyl-pyridinium-Ion, das in der Regel wohl aus sterischen Gründen und wegen der mehr symmetrischen Ladungsverteilung in 4-Stellung reagiert. Nur in einem Fall³⁾ wurde Reaktion in 2-Stellung des Pyridinrings beobachtet, wobei es jedoch sofort zu Ringaufspaltung kam.

Die gebildete Dihydropyridylverbindung (z. B. **1**) kann reversibel durch Säuren und Basen wieder in ihre Ausgangsbestandteile zerlegt werden. Der Mechanismus der Bildung und der reversibel verlaufenden Spaltung der Dihydrostufe ist analog den Vorschlägen von *Doering* und *McEwen*¹²⁾ für die entsprechenden Umsetzungen des Acenaphthenons aufzufassen.

Im allgemeinen reagieren alle in 3-Stellung unsubstituierten Indole mit dem *N*-Benzoyl-pyridinium-Ion im geeigneten Reaktionsmedium unter Bildung einer Dihydropyridylverbindung. Auch in 1-Stellung substituierte Indolderivate können pyridyliert werden⁵⁾.



Aus den Dihydropyridylverbindungen entstehen entweder in selbständiger Reaktion ohne Sauerstoff oder Oxydationsmittel oder beschleunigt durch Sauerstoff oder Oxydantien die Pyridylindol-Derivate.

¹¹⁾ *K. Thomas* und *D. Jerchel*, *Angew. Chem.* **70**, 719 (1958).

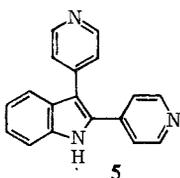
¹²⁾ *W. v. E. Doering* und *M. E. McEwen*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2104 (1951).

So bildet sich aus **1** in Abwesenheit von Sauerstoff nach längerer Reaktionsdauer, in Gegenwart von Sauerstoff nach kurzer Zeit, **3**, das als Hydrochlorid vom Schmp. 220° anfällt. Die Base **4**, durch Hydrolyse von **3** gewonnen, hat den gleichen Schmelzpunkt, so daß hier vor Verwechslung gewarnt werden muß.

Bei **2** muß die Aromatisierung durch Oxydationsmittel erzwungen werden. Die Pyridylierung von 2-Methyl-1-[3-dimethylamino-propyl]-indol verläuft spontan bis zum aromatischen Endprodukt, wobei es jedoch, wie beim Indol, möglich ist, die Dihydrozwischenstufe zu Beginn der Umsetzung zu isolieren. Beim 2-Methyl-1-[2-dimethylamino-äthyl]-indol bleibt die Reaktion dagegen auf der Dihydrostufe stehen. Aus den beiden zuletzt genannten Beispielen ist zu ersehen, daß subtile Unterschiede den jeweiligen Endpunkt der Reaktion bestimmen.

Beim Skatol kann Pyridylierung in 2-Stellung erreicht werden²⁾. Elektrophile Substitutionen in 2-Stellung des Skatols verlaufen in stark saurem Medium^{13,14)} über eine 3-Substitution. Auch bei der hier beschriebenen Pyridylierung ist ein derartiger Reaktionsverlauf wahrscheinlich.

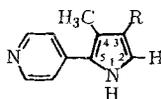
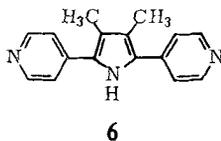
Die Pyridylierung von Skatol bedarf zur Einleitung der Reaktion der Zufuhr von Energie, verläuft aber, einmal gestartet, exotherm. Eine Dihydrostufe analog **2** kann hier weder isoliert noch als Zwischenprodukt beobachtet werden. Das Endprodukt ist das Hydrochlorid des Skatolylpyridins. Entsprechend dem Skatol verhalten sich β -Alkyl-indole, während Indolderivate mit elektronenziehenden Gruppen in β -Stellung unter den beschriebenen Bedingungen nicht pyridyliert werden können. So ist es möglich 2-[Pyridyl-(4)]-indol¹⁵⁾ in 3-Stellung zu **5** zu pyridylieren, jedoch nicht **4** zu **5**.



Die Frage der Aromatisierung der Dihydropyridyl-Stufe stellt sich in analoger Weise bei den Pyridylierungsreaktionen von Pyrrolinonen.

2. Die Pyridylierung von Pyrrolinonen

Bei der Pyridylierung von 3,4-Dimethyl-pyrrolinon-(2) in Pyridin mit Benzoylchlorid entsteht das schon bekannte⁹⁾ 3,4-Dimethyl-2,5-dipyridyl-pyrrol **6**.



	R
7	CH ₃
8	C ₂ H ₅

¹³⁾ H. v. Dobeneck und S. Maresch, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **289**, 271 (1952).

¹⁴⁾ K. M. Biswas und A. H. Jackson, Tetrahedron [London] **25**, 227 (1969).

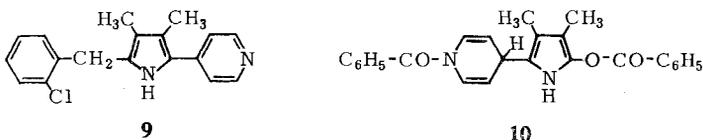
¹⁵⁾ A. P. Gray und W. L. Archer, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3948 (1952).

Bei dem Pyridylierungsvorgang wird also der Amid-Sauerstoff im Lauf der Reaktion eliminiert. Zuerst wurde vermutet, daß dies unter Bildung von Pyridon geschieht, jedoch konnten weder *Plieninger* noch wir Pyridon oder Pyridonderivate finden.

Die Pyridylierung von Dimethylpyrrolinon mit 2 Mol Pyridiniumsalz in THF führte zum Monopyridyl-pyrrol 7.

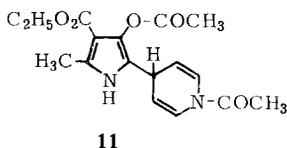
7 kann nicht weiter pyridyliert werden, d. h. durch den Einfluß des Pyridylsubstituenten ist die Elektronendichte an der gegenüberliegenden α -Stellung für einen elektrophilen Angriff zu gering. War nun der Pyridinring in 2-Stellung, d. h. an Stelle des Sauerstoffs, eingetreten oder gegenüber, in 5-Stellung? Die gleiche Reaktion mit 4-Methyl-3-äthyl-pyrrolinon-(2) führte zu dem eindeutigen Ergebnis, daß unter Bildung von 8 der Pyridinrest in die dem Sauerstoff gegenüberliegende Stelle in das Molekül eingetreten war. Die Konstitution von 8, insbesondere die Stellung des Pyridinrings unter der Methylgruppe, ergibt sich aus dem im Versuchsteil erläuterten NMR-Spektrum.

Daß aber, falls die 5-Stellung, etwa durch einen Benzylrest, besetzt ist, der Pyridinring an die Stelle der Sauerstoff-Funktion tritt, ergibt sich aus der Pyridylierung von 3,4-Dimethyl-5-[2-chlor-benzyl]-pyrrolinon-(2), bei der 9 entsteht.



In Tributylamin als Lösungsmittel entsteht bei der Pyridylierung von Dimethylpyrrolinon das Pyrrolderivat 10.

Durch Reaktion von 5-Methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrrolinon-(3) mit Pyridin und Acetanhydrid isolierten *Treibs* und *Ohorodnik*¹⁶⁾ eine als „vierte Acetylverbindung“ bezeichnete Substanz. Die analytischen Daten zeigen, daß es sich hier um das Dihydropyridyl-pyrrol 11 handelt.



3. Der Mechanismus der Pyridylierung

Aus den oben beschriebenen Reaktionen von Indolen und Pyrrolinonen ergibt sich das etwas verwirrende Bild, daß in einigen Fällen die Reaktion auf der Dihydropyridyl-Stufe stehen bleibt und daß bei der von *Beck* und *Schenker*⁶⁾ berichteten Aromatisierung von 1, wie auch bei der Pyridylierung von Dimethylanilin¹⁷⁾, die Bildung von Benzaldehyd beobachtet wurde.

16) *A. Treibs* und *A. Ohorodnik*, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 149 (1958).

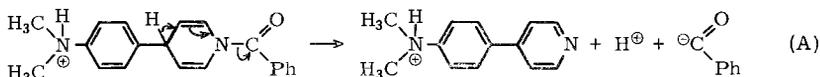
17) *E. Koenigs* und *E. Ruppelt*, *Liebigs Ann. Chem.* **509**, 142 (1934).

Bei den Umsetzungen der Indole, Pyrrolinone und Phthalimidine war die Suche nach Benzaldehyd, Benzil, Benzoin oder *O*-Benzoyl-benzoin stets vergeblich. Benzoylchlorid, das ja in die Reaktion eingeführt wird, und Benzoesäure sind nachweisbar. Das bekannte¹⁸⁾, recht stabile Umsetzungsprodukt von Pyridin, Benzoylchlorid und Benzaldehyd tritt nicht auf.

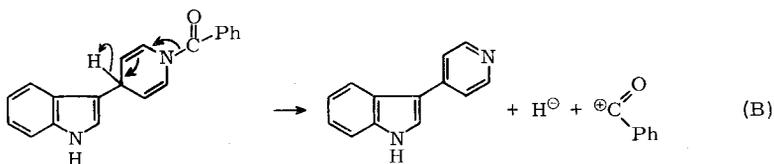
Beck und *Schenker*⁶⁾ beobachteten bei der Behandlung von **1** mit Pd-Kohle in Diphenyläther Hydridabstraktion unter Bildung von Benzaldehyd, der aus der Vereinigung des Hydridions mit dem Benzoylkation entstanden sein kann.

Die erfolgreiche Verwendung von „Naturkupfer C“ durch *Koenigs* und *Ruppelt*¹⁷⁾ legt die Vermutung nahe, daß auch hier der Benzaldehyd auf analoge Weise durch Einwirkung des Katalysators entstanden ist. *McEwen* und Mitarbeiter,¹⁹⁾ stellten jedoch bei einer Nacharbeitung fest, daß auch ohne Verwendung von Kupfer-Katalysator Benzaldehyd entsteht. Sie betrachten die Pyridylierung als eine Art Reissert-Reaktion, bei der die Aromatisierung unter Austritt von Benzaldehyd vor sich geht.

Im Fall der Pyridylierung des Dimethylanilins ist anzunehmen, daß der starke Zug der protonierten Dimethylaminogruppe den Austritt eines Protons begünstigt, das dann mit dem gebildeten Benzoylanion den beobachteten Benzaldehyd ergibt. Schema A erläutert den Vorgang:



Der von *Beck* und *Schenker*⁶⁾ verwendete Katalysator ermöglicht Hydridabstraktion. Er überträgt das Hydrid-Ion auf das entstandene Benzoylkation. Schema B erläutert den Vorgang:



Grundsätzlich findet bei Pyridylierungen von Elektronenüberschußaromaten mit hinreichender Donorwirkung Hydridabspaltung wie in Schema B statt. In den in der vorliegenden Arbeit besprochenen Fällen dient jedoch das Benzoylpyridinium-Kation als Hydridakzeptor. Das gebildete Reduktionsprodukt ist, wie oben erwähnte Ergebnisse zeigen, nicht aus dem Benzoylrest gebildet, sondern muß ein Pyridinderivat sein. Eine genauere Aussage hierüber ist uns noch nicht möglich, jedoch wäre entweder eine Disproportionierung²⁰⁾ oder eine Polymerisation²¹⁾ des Produkts zu erwarten.

Die Elektronendichte in 3-Stellung des Indols reicht nicht hin, um die Aromatisierung schnell ablaufen zu lassen. Erst nach drei Tagen bei Raumtemperatur ist die Aromatisierung vollständig. Bei **2** müßte infolge der Donorwirkung der 2-Methyl-

¹⁸⁾ H. E. French und R. Adams, J. Amer. chem. Soc. **43**, 656 (1921).

¹⁹⁾ W. E. McEwen, R. H. Terss und I. W. Elliott, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3605 (1952).

²⁰⁾ A. Albert, Chemie der Heterocyclus, S. 246, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1962.

²¹⁾ J. Bergman, Journal Heterocyclic Chem. **7**, 1071 (1970).

gruppe die Reaktion erleichtert werden. Jedoch kann wegen sterischer Hinderung ein Elektronenübergang zur Ausbildung einer Konjugation vom 2-Methyl-indolylrest auf den Dihydropyridinring nicht stattfinden.

Aus den in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Extinktionskoeffizienten von 3-[Pyridyl-(4)]-indol und 2-Methyl-3-[pyridyl-(4)]-indol bei der längstwelligsten Bande von 315 nm kann gemäß $\epsilon/\epsilon_0 = \cos^2 \alpha$ ²²⁾ der Verdrillungsunterschied der beiden Substanzen zu $\sim 40^\circ$ berechnet werden:

	λ_{\max} nm	ϵ
3-[Pyridyl-(4)]-indol	315	$1.861 \cdot 10^4$
2-Methyl-3-[pyridyl-(4)]-indol	315	$0.829 \cdot 10^4$
2.3-Di-[pyridyl-(4)]-indol	325	$1.133 \cdot 10^4$

Beim 2.3-Di-[pyridyl-(4)]-indol (**5**) ist aus sterischen Gründen die Verdrillung so groß, daß das UV-Spektrum nicht nur in den Intensitäten verändert wird, sondern auch eine Verschiebung der Absorptionsmaxima zeigt. Die Spektren der Pyridylindole und -pyrrole sollen bei anderer Gelegenheit ausführlicher behandelt werden.

Im Fall des 2-Methyl-1-[2-dimethylamino-äthyl]-indols bleibt aus dem gleichen Grund wie bei **2** die Reaktion auf der Dihydrostufe stehen, wobei möglicherweise noch die protonierte Aminogruppe induktiv die Elektronendichte herabsetzt. Bei der entsprechenden Propylverbindung überwiegt die Donorwirkung des 1-Substituenten, so daß die Aktivierungsschwelle erniedrigt und der Übergang in den aromatischen Zustand ermöglicht wird.

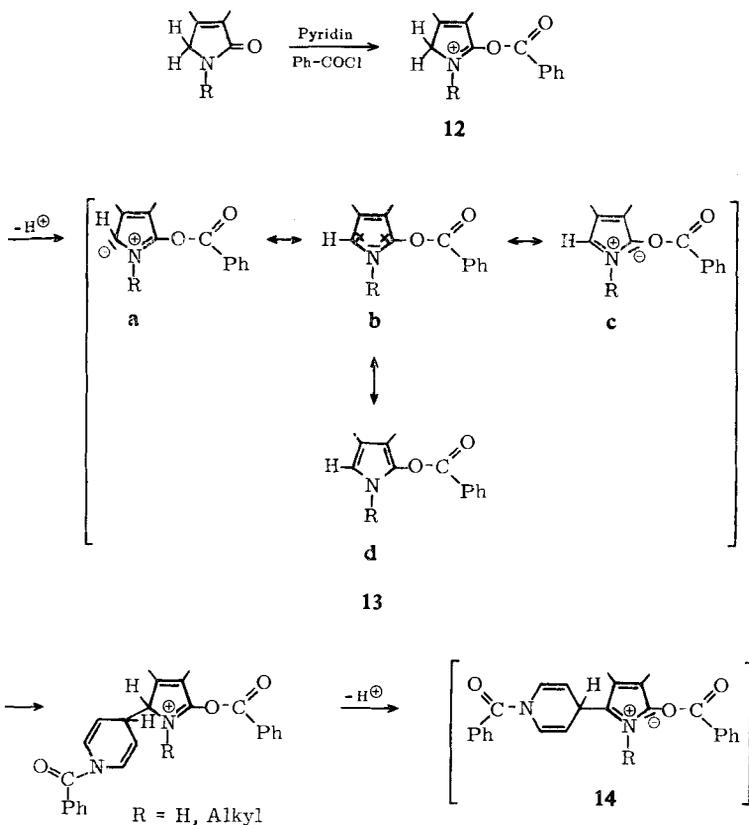
Zur Darstellung des Dipyridyl-indols ist die Verwendung von Oxydationsmitteln unerlässlich. Der starke Elektronenzug des Pyridylsubstituenten in 2-Stellung stabilisiert hier die Dihydrostufe.

Bei der Pyridylierung von Skatol benötigt schon der Substitutionsschritt eine so hohe Energiezufuhr, daß der anschließende Übergang in den aromatischen Zustand ohne weiteres ermöglicht wird.

Diesen Erkenntnissen gemäß lassen sich nun auch die verschiedenen oben beschriebenen Pyridylierungen von Pyrrolinonen erklären. Der Aromatisierung des Dihydropyridylsubstituenten geht hier jedoch noch die Überführung des Lactams in ein aromatisches Pyrrolsystem voraus. Die Mechanismen müssen gleichermaßen für die Pyrrolinone wie für die Phthalimidine gelten, wobei kein Unterschied zwischen den *N*-H- und den *N*-Alkylverbindungen besteht. Wie wir schon früher anhand der Umsetzung von Phthalimidinen in Isoindole¹⁰⁾ gezeigt haben, unterscheiden sich die Ausbeuten zwischen *N*-alkyl-substituierten und nicht substituierten Verbindungen nicht wesentlich. *N*-acylierte Pyrrolinone reagieren nicht. Beim *N*-Acetoacetyl-phthalimidin konnte, wie der Versuchsteil zeigt, jedoch die Bildung des Dipyridylisoindols unter Abspaltung des Acylrestes beobachtet werden.

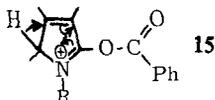
Folgender Mechanismus sei für die Pyridylierung von Pyrrolinonen und Phthalimidinen vorgeschlagen. Die einzelnen Schritte werden anschließend diskutiert:

²²⁾ H. A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Aufl., S. 379, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1964.



Zunächst reagiert das Pyrrolinon als Lactam mit dem Acylierungsmittel zum Lactim-ester **12**. Dieses 5*H*-Pyrrolkation entspricht dem Typ des säure-aktivierten Pyrrols, das nach *Treibs* und *Fritz*²³⁾ als aktivierte Form elektrophilen Umsetzungen zugänglich ist. Unter dem Einfluß der entstandenen Imoniumgruppierung kann nun ein Proton der benachbarten Methylengruppe abdissoziieren. Es resultiert formal ein Ylid **13a**, mesomer dem Pyrrol. In der Reaktivität gegenüber dem elektrophilen Agens haben sich hierbei die beiden α -Stellen als äquivalent erwiesen (s. S. 713). Dies wird durch die mesomeren Formeln **13a**—**d** verdeutlicht, wobei **13b** einer Dewar-Form entspricht.

Absichtlich wird eine Darstellung der Elektronenverschiebung wie in **15** vermieden, um nicht den Eindruck entstehen zu lassen, daß das bei der Abdissoziation des Protons freiwerdende Elektron über die Orbitale der β -C-Atome zum Stickstoff wandern muß und daß sich während der Reaktion unbedingt der vollständig aromatische Mesomeriezustand ausbilden muß. Dies scheint uns vor allem für das Verständnis



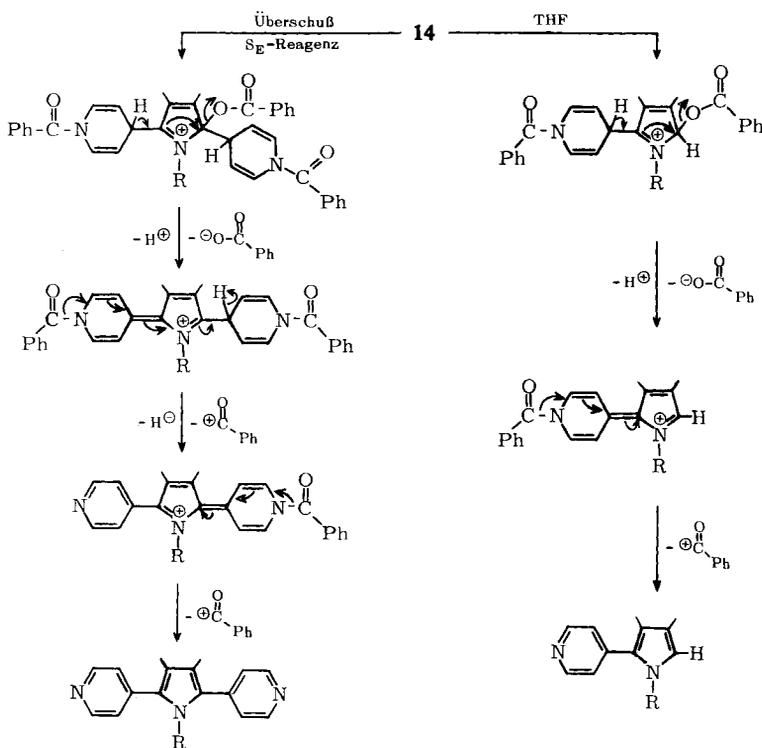
²³⁾ A. *Treibs* und G. *Fritz*, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 162 (1957).

der Reaktionen mit Phthalimidin erforderlich. Möglicherweise verläuft die Abspaltung des Protons und der darauffolgende elektrophile Angriff des *N*-Benzoyl-pyridiniumions synchron, so daß es während der Reaktion zu keiner vollständigen Hybridisierung der sechs π -Elektronen kommt. Das heißt, daß das elektrophile Agens mit einem angeregten Pyrrol (einem Pyrrol, welches noch die Lokalisierungsenergie beinhaltet) reagiert und daß die β - π -Elektronen erst gegen Ende der Reaktion mit den α - π -Elektronen zum aromatischen π -System hybridisieren.

Auch die Halogenformylierung von Pyrrolinonen²⁴⁾ und Phthalimidinen¹⁰⁾ und noch nicht veröffentlichte Ergebnisse der Hydrierung von Isoindolen veranlassen uns zu dieser Betrachtungsweise. Die Hydrierung der Halogenformylisoindole führt zu Pyrrolaromaten, während die mit weniger stark elektronenziehenden Gruppen in 1- und 3-Stellung versehenen Isoindole zu Isoindolinen hydriert werden²⁵⁾.

Das α -Proton von **13** wird nun durch das S_E -Reagenz substituiert und zwar unter Ausbildung von **14**, für das die gleichen Annahmen wie für **13** gelten.

14 reagiert mit Benzoylpyridinium-Kation sofort in der im Formelschema gezeigten Weise weiter zum Dipyridyl-pyrrol. Bei Verwendung von 2 Mol Benzoylchlorid auf



²⁴⁾ F. Schnierle, H. Reinhard, N. Dieter, E. Lippacher und H. v. Dobeneck, Liebigs Ann. Chem. **715**, 90 (1968).

²⁵⁾ A. R. Katritzky und A. J. Boulton, Advances in Heterocyclic Chemistry, S. 136, Academic Press, New York 1969.

1 Mol Pyrrolinon bleibt in Pyridin als Lösungsmittel die Reaktion nicht bei **14** stehen, sondern es wird nur die Ausbeute an Dipyridylpyrrol entsprechend vermindert, was als Hinweis auf die Dynamik der Reaktion zu werten ist.

In Tributylamin als Lösungsmittel ist infolge der Solvatisierung des S_E -Reagens durch die starke Base trotz eines Überschusses an Benzoylpyridiniumsalz die Reaktion bei **14** beendet. Diese Zwischenstufe konnte als **10** isoliert werden.

Nimmt man THF als Lösungsmittel und 2 Mol Benzoylpyridiniumsalz auf 1 Mol Pyrrolinon, so greift ein Proton **14** in 2-Stellung an unter Ausbildung eines α -freien Pyridylpyrrols.

Analog dem Vorgang bei der Dipyridylierung dissoziiert auch hier zunächst das Proton des in 5-Stellung befindlichen Dihydropyridin-Substituenten ab, worauf das Benzoesäureanion aus dem Molekül austreten kann. Dies erklärt den Verbleib des Pyrrolinon-Sauerstoffs.

Monopyridylpyrrole wie **7** oder **8** sind nicht weiter pyridylierbar. Dies stützt den für die Dipyridylierung gegebenen Mechanismus, wonach in Pyridin der Eintritt des zweiten Cyclimonium-Ions vor Aromatisierung des zuerst eingetretenen Dihydropyridyl-Substituenten erfolgt.

Diese Aromatisierung geschieht unter Abspaltung eines Benzoyl-Kations, was gleichzeitig den Austritt des Hydridwasserstoffs am gegenüberliegenden Dihydropyridyl-Substituenten ermöglicht. Durch Abspaltung des zweiten Benzoylrestes entsteht schließlich das Dipyridyl-pyrrol.

Im Fall der Pyridylierung eines in 5-Stellung monosubstituierten Pyrrolinons, z. B. 5-Chlorbenzyl-pyrrolinon, unterscheidet sich der Reaktionsverlauf lediglich dadurch, daß Substitution in 5-Stellung nicht erfolgen kann. Wie oben erwähnt, ist die Addition des Dihydropyridyl-Restes reversibel. Bei in 5-Stellung monosubstituierten Pyrrolinonen kann die Bindung eines in 5-Stellung angreifenden Pyridiniumkations nicht durch Austritt eines weiteren 5H-Pyrrol-Protons stabilisiert werden. Es liegt also nicht etwa ein Fall von sterischer Hinderung vor. Pyridylierung findet hier, entsprechend der oben erwähnten Gleichberechtigung der beiden α -Stellungen, in 2-Stellung unter Abtrennung von Benzoesäure und Benzoylchlorid analog dem vorangegangenen Schema statt, wobei z. B. **9** entsteht.

Herrn Dr. G. R. Bedford, ICI, Pharmaceuticals Division, danken wir für die Aufnahme, Deutung und Diskussion der NMR-Spektren. Herrn Prof. Dr. H. Plieninger, Universität Heidelberg, und Herrn Dr. J. Bergmann, Royal Institute of Technology, Stockholm, danken wir für die Einsicht in nicht publizierte Ergebnisse und Diskussionen.

Beschreibung der Versuche

3-[1-Benzoyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-indol (**1**): 2.34 g Indol (0.02 Mol) werden, in 40 ccm Pyridin (0.5 Mol) gelöst, unter Umschütteln mit 2.81 g Benzoylchlorid (0.02 Mol) versetzt, wobei geringe Erwärmung auftritt. Man läßt eine Stde. stehen, wobei sich Pyridin-hydrochlorid ausscheidet. Dann wird mit Wasser und 2*n* HCl versetzt, mit Äther ausgezogen, die Ätherphase eingeeengt und der Rückstand mit wenig Methanol aufgenommen. Die nach dem Abkühlen sich ausscheidende kristalline Substanz vom Schmp. 127° wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.17 g (52%).

$C_{20}H_{16}N_2O$ (300.3) Ber. C 79.96 H 5.37 N 9.33 Gef. C 79.76 H 5.49 N 9.59

2-Methyl-3-[1-benzoyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-indol (2): Der Lösung von 5.24 g (0.04 Mol) *2-Methyl-indol* in 80 ccm *Pyridin* läßt man unter Rühren bei Raumtemperatur langsam 5.62 g (0.04 Mol) *Benzoylchlorid* zutropfen, rührt noch 1 Stde. und gießt auf Eis. Die erhaltene Lösung wird 4mal mit Äther extrahiert, die Auszüge werden 2mal mit Wasser gewaschen. Der über Na_2SO_4 getrocknete Ätherextrakt wird bei möglichst niedriger Temp. eingedampft. Das verbleibende bräunliche Öl erstarrt beim Ankratzen z. T. Die halb feste Masse wird aus wäbr. Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 140–145°. Ausb. 2.8 g (22%). Zur Analyse wird weitere 4mal aus Äthanol umkristallisiert. Zers.-P. 160–162°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (314.4) Ber. C 79.94 H 5.67 N 8.91 Gef. C 79.61 H 5.60 N 9.13

3-Methyl-2-[pyridyl-(4)]-indol²⁶⁾: In einem 1-l-Planschiffkolben, versehen mit Thermometer und Rückflußkühler, wird ein Gemisch von 131 g *Skatol* (1 Mol), 400 ccm *Pyridin* und 281.2 g *Benzoylchlorid* (2 Mol) auf 115–125° erhitzt. Bei dieser Temperatur setzt eine exotherme Reaktion ein, und die Innentemperatur steigt bis ca. 135° an. Der Kolbeninhalt beginnt dabei zu einer Kristallmasse zu erstarren. Nach Abklingen der Reaktion hält man noch ca. eine Stde. auf 140° und läßt dann erkalten. Der Kolbeninhalt wird mit wenig kaltem Chloroform verrieben und abgesaugt. Das so erhaltene *Hydrochlorid des 3-Methyl-2-[pyridyl-(4)]-indols* wird mit ca. 1.5 l Methanol unter Rühren zum Rückfluß erhitzt und in der Hitze soviel 40proz. Kalilauge zutropft, bis die gelbe Farbe verschwunden ist. Die methanolische Lösung läßt man dann unter Rühren in 5 l dest. Wasser eintropfen. Die freie Base scheidet sich dabei kristallin ab und wird abgesaugt. Aus Äthanol/Wasser Schmp. 165.5°. Ausb. 122 g (59%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (208.2) Ber. C 80.74 H 5.81 N 13.46 Gef. C 80.91 H 5.82 N 13.44

3-[Pyridyl-(4)]-indol (4): Zu 4.68 g *indol* (0.04 Mol) in 30 ccm *Pyridin* läßt man bei –15° unter Rühren 11.2 g *Benzoylchlorid* (0.08 Mol) tropfen und rührt 3 Tage bei Raumtemp. weiter. Der gebildete rötlich-braune Kristallbrei wird mit Aceton verrührt, abgesaugt und mit eiskaltem Aceton gut nachgewaschen. Es handelt sich um das *Hydrochlorid des 1-Benzoyl-3-[pyridyl-(4)]-indols (3)*. Schmp. 220°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}[\text{Cl}]$ (334.8) Ber. C 71.75 H 4.51 Cl 10.59 N 8.37
Gef. C 71.11 H 4.43 Cl 10.63 N 7.90

Die zugehörige Base, *1-Benzoyl-3-[pyridyl-(4)]-indol (3)*, Schmp. 134–135°, wird aus dem Hydrochlorid durch verd. wäbr. *Alkali* freigesetzt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (298.3) Ber. C 80.53 H 4.73 N 9.39 Gef. C 80.60 H 5.08 N 9.40

Zur Verseifung wird das *3-Hydrochlorid* in wäbr.-methanol *NaOH* ca. 10 Min. erwärmt und die klare Lösung mit Wasser verdünnt. Nach dem Erkalten kristallisiert *3-[Pyridyl-(4)]-indol (4)* aus. Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 217.5–218°, aus Äthanol/Tierkohle Schmp. 219–220°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (194.2) Ber. C 80.38 H 5.20 N 14.43 Gef. C 80.44 H 5.08 N 14.63

Gesamtausb. 4.0 g (51%).

2-[Pyridyl-(4)]-3-[1-benzoyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-indol: Zu 17 g *2-[Pyridyl-(4)]-indol* (0.09 Mol) in 60 ccm *Pyridin* werden 19.5 ccm *Benzoylchlorid* (0.18 Mol) unter gutem Rühren auf einmal zugegeben. Das Gemisch färbt sich unter starker Erwärmung tiefrot, dann dunkelbraun. Nach 3 Tagen wird das gelbe Hydrochlorid abgesaugt, mit wenig *Pyridin* gewaschen und i. Hochvak. bei ca. 70° davon möglichst befreit. Zur Darstellung der freien Base suspendiert man das Hydrochlorid in ca. 130 ccm heißem Methanol und bringt unter gutem Rühren mit wäbr. 10*n* *KOH* auf pH 8. Das sofort ausfallende Rohprodukt wird nach Ab-

²⁶⁾ W. Goltzsche, Diplomarbeit, Techn. Univ. München 1959.

kühlen abgesaugt und mit Methanol gut gewaschen. Einmaliges Umkristallisieren aus ca. 600 ccm Methanol liefert 16.4 g (50%) fast farblose Nadeln, für weitere Umsetzungen genügend rein, Schmp. 181° (unter Rotfärbung).

2,3-Di-[pyridyl-(4)]-indol (5): 4.8 g *obigen Produkts* (13 mMol) und 3.15 g *Chloranil* (13 mMol) erhitzt man in 130 ccm *Eisessig* 48 Stdn. unter Rühren zum schwachen Sieden. Die tiefrote Lösung wird filtriert, i. Vak. eingengt und die konz. Lösung unter Kühlung mit 2 *n* NaOH auf pH 8 gestellt. Die ausgefällte braune Base saugt man ab, wäscht gut mit Wasser, löst sie in ca. 100 ccm *n* HCl, filtriert und fällt sie durch Neutralisation um. Ausb. 3.2 g (90%). Zur Analyse kristallisiert man mehrmals aus Methanol um, farblose Nadeln vom Schmp. 310°.

$C_{18}H_{33}N_3$ (271.3) Ber. C 79.68 H 4.84 N 15.49 Gef. C 79.63 H 5.04 N 15.10

2-Methyl-3-[pyridyl-(4)]-indol: 5.24 g *2-Methyl-indol* (0.04 Mol) in 30 ccm Pyridin werden unter Rühren bei -15° tropfenweise mit 11.2 g *Benzoylchlorid* (0.08 Mol) versetzt. Man läßt langsam auf Raumtemperatur kommen, rührt unter Durchleiten von *Sauerstoff* bzw. von sauerstoffangereicherter Luft 3 Tage weiter, dampft das Pyridin i. Vak. bei möglichst niedriger Temperatur ab und digeriert den Rückstand mit Äther und dann mit eiskaltem Aceton. Das graubraune Produkt wird durch 10 min. Erwärmen in *wäßr.-methanol. NaOH* in die freie Base *2-Methyl-3-[pyridyl-(4)]-indol* übergeführt. Gelbe Kristalle aus Methanol/Wasser, Schmp. 186–187°, aus CCl_4 Schmp. 195°. Ausb. 5.6 g (67%).

$C_{14}H_{12}N_2$ (208.3) Ber. C 80.74 H 5.81 N 13.45 Gef. C 80.54 H 5.90 N 13.05

3,4-Dimethyl-2,5-di-[pyridyl-(4)]-pyrrol (6): Der Lösung von 22.0 g *3,4-Dimethyl-pyrrolinon-(2)* (0.2 Mol) in 160 g absol. *Pyridin* (2 Mol) läßt man unter Rühren und Kühlen langsam 140 g *Benzoylchlorid* (1 Mol) zutropfen. Nach 2stdg. Rühren wird mit Aceton verrührt und abgesaugt. Zur Herstellung der Base nimmt man das erhaltene Hydrochlorid in Methanol auf und rührt in verd. *Ammoniaklösung* ein. Die ausgefallene Base wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Äthanol Schmp. 295–296°, Ausb. 16.5 g (33%).

$C_{16}H_{15}N_3$ (250.3) Ber. C 77.11 H 6.05 N 16.86 Gef. C 77.41 H 5.80 N 16.81

3,4-Dimethyl-5-[pyridyl-(4)]-pyrrol (7): Zur Suspension von 11.1 g *3,4-Dimethyl-pyrrolinon-(2)* (0.10 Mol) in einem Gemisch aus 70 ccm Tetrahydrofuran und 16.0 g *Pyridin* (0.2 Mol) tropft man unter Eiskühlung und gutem Rühren langsam 28.1 g *Benzoylchlorid* (0.2 Mol), rührt noch 18 Stdn. bei Raumtemp., saugt den entstandenen Kristallbrei ab, wäscht mit kaltem Aceton gut nach, löst in wenig Methanol und filtriert von groben Verunreinigungen ab. Die Methanollösung läßt man unter Rühren in etwa 1/ stark verd. Natronlauge eintropfen. Dabei fällt die freie Base als braunes Rohprodukt aus. Aus Äthanol/Wasser Schmp. 162 bis 163°. Ausb. 7.4 g (43%).

$C_{11}H_{12}N_2$ (172.2) Ber. C 76.73 H 7.02 N 16.27 Gef. C 76.51 H 7.16 N 16.40

NMR in $CDCl_3$, 100 MHz: Ein breites Signal bei τ 0.9 (–NH), ein AA'BB'-Muster bei τ 1.56 und 2.78 (4-substit. Pyridin), ein breites d bei τ 3.41 ($J = 2$ Hz, Pyrrolringproton, Kopplung mit NH), ein s bei τ 7.84 (4- CH_3) und ein d bei τ 8.00 ($J = 1$ Hz, 3- CH_3).

Das Doppelresonanzexperiment erweist, daß das Pyrrol-2-Proton mit der Methylgruppe τ 8.00 koppelt. Das Signal bei höherem Feld kann daher der 3-Methylgruppe zugeordnet werden.

4-Methyl-3-äthyl-5-[pyridyl-(4)]-pyrrol (8): Aus *4-Methyl-3-äthyl-pyrrolinon-(2)* analog der Darstellung von 7. Hellgelbe Kristalle, aus Äthanol/Wasser Schmp. 132°. Ausb. 53%.

$C_{12}H_{14}N_2$ (186.3) Ber. C 77.38 H 7.58 N 15.04 Gef. C 77.15 H 7.69 N 15.16

Die Struktur 8 geht aus dem NMR-Vergleich mit 7 hervor.

NMR in CDCl_3 , 100 MHz: Ein breites Signal bei τ 1.0 ($-\text{NH}$), ein $\text{AA}'\text{BB}'$ -Muster bei τ 1.56 und 2.78 (4-substit. Pyridin), ein verbreitertes d bei τ 3.38 ($J = 2$ Hz) (Pyrrol-2-Proton, Kopplung mit NH), ein s bei τ 7.82 (4- CH_3), ein q bei τ 7.57 und ein t bei τ 8.83 ($J = 7$ Hz, C_2H_5).

Das bei τ 7.82 auftretende Signal gleicht dem bei 7 auftretenden Signal bei τ 7.84 und zeigt somit, daß die Methylgruppe in der Methyl-äthyl-Verbindung in 4-Stellung des Pyrrolringes steht.

Dies wird durch das Doppelresonanzexperiment bestätigt, da die Verbreiterung des Äthylquadrupletts eine Kopplung mit dem Pyrrol-2-Proton zeigt, die gelöscht wird, wenn bei der Frequenz des 2-Protons eingestrahlt wird.

3.4-Dimethyl-5-[2-chlor-benzyl]-2-[pyridyl-(4)]-pyrrol (9): 1.18 g 3.4-Dimethyl-5-[2-chlor-benzyl]-pyrrolinon-(2) (0.005 Mol) werden in 2 g Pyridin (0.01 Mol) gelöst und 1.4 g Benzoylchlorid (0.01 Mol) zugegeben. Das Gemisch wird 5 Min. auf siedendem Wasserbad erhitzt und dann 2 Stdn. stehengelassen. Nun gibt man 30 ccm Aceton zu und kühlt, bis sich das entstandene rote Hydrochlorid krist. abgeschieden hat. Dieses wird abgesaugt und mit kaltem Aceton gewaschen.

Zur Herstellung der Base löst man in Methanol, gibt Ammoniak bis zur alkal. Reaktion zu und verdünnt mit Wasser. Beim Anreiben kristallisiert das Rohprodukt. Fünffmal aus Methanol Schmp. 201° . Ausb. 0.5 g (33.3%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl}$ (296.8) Ber. C 72.84 H 5.77 Cl 11.95 N 9.44

Gef. C 73.04 H 5.86 Cl 12.24 N 9.61

2-Benzoyloxy-3.4-dimethyl-5-[1-benzoyl-1.4-dihydro-pyridyl-(4)]-pyrrol (10): Zur Aufschlammung von 1.1 g 3.4-Dimethyl-pyrrolinon-(2) (0.01 Mol) in 20 ccm Tri-n-butylamin gibt man ein Gemisch von 1.6 g Pyridin (0.02 Mol) und 5.6 g Benzoylchlorid (0.04 Mol) in 20 ccm Tri-n-butylamin. Nach 1 stdg. Stehenlassen hat sich eine ölige Schicht abgesetzt, von der das überschüssige Tributylamin dekantiert wird. Das zurückbleibende Öl wird in Methanol gelöst und mit verd. Natronlauge versetzt. Das sich ausscheidende gelbliche Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 163° (Zers.). Ausb. 1.2 g (49%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (407.5) Ber. C 73.69 H 5.69 N 6.88 Gef. C 74.08 H 5.51 N 6.84

Pyridylierung von N-Acetoacetyl-phthalimidin

1. N-Acetoacetyl-phthalimidin: Zu 1.3 g Phthalimidin und wenig Natriumacetat in 10 ccm absol. Toluol werden 1.5 ccm Diketen in 40 ccm absol. Toluol unter starkem Rühren und Erhitzen getropft. Man erhitzt 10 Stdn. unter Rückfluß, engt die filtrierte Lösung auf die Hälfte ein und kühlt. Aus Essigester oder Toluol Schmp. 133° . Ausb. 1.1 g (50%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.11 N 6.46 Gef. C 66.23 H 5.15 N 6.32

2. Das N-Acetoacetyl-phthalimidin wurde, wie in l. c.¹⁰⁾ S. 3502 angegeben, pyridyliert und ergab 1.3-Di-[pyridyl-(4)]-isoindol, wie durch Schmp. und Misch-Schmp. sowie identische Spektren nachgewiesen wurde.

[307/70]