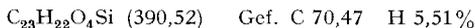


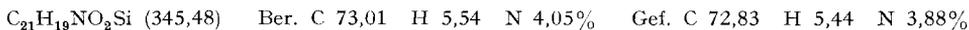
Das aus 2 g (9,078 mMol) II analog hergestellte Produkt war in Ameisensäure kalt löslich und nicht unzersetzt sublimierbar; man chromatographierte an einer Kieselgel-G-Säule (Eluiermittel Methanol): 0,64 g (18%) *Xb*, Smp. über 300°.



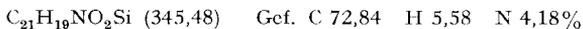
6. *Trimethylsilyl-rhodamin (XI)*. 10 g (0,0454 Mol) I und 14,9 g (0,0909 Mol) N,N-Diäthyl-*m*-aminophenol wurden wie unter 3) beschrieben mit 7 g Zinkchlorid kondensiert und aufgearbeitet: 22,6 g (90%) rotviolettes, nicht umkristallisierbares Pulver (*XIa*). IR.-Absorptionsspektrum (KBr): 1245, 1085, 835 cm^{-1} .

In gleicher Weise erhielt man aus 2 g (9,078 mMol) II 4,4 g (88%) eines rotvioletten Pulvers (*XIb*).

7. *5-Trimethylsilyl-chinophthalon (XII)*. 10 g (0,070 Mol) Chinaldin und 15,4 g (0,070 Mol) I wurden in 13 ml Trichlorbenzol 2 Std. unter Rückfluss gekocht, das Reaktionsprodukt abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Ameisensäure umkristallisiert: 22,3 g (92%) gelbe, verfilzte Nadeln. Viermal aus Ameisensäure umkristallisiert: Smp. 201° (*XIIa*).



In gleicher Weise erhielt man aus 2 g (9,078 mMol) II 2,8 g (90%) gelbe Nadeln (*XIIb*). Dreimal aus Ameisensäure umkristallisiert: Smp. 222°.



Den Farbenfabriken BAYER und der WACKER-CHEMIE sind wir für die Überlassung von Chlorsilanen zu grossem Dank verpflichtet. Ebenso danken wir Herrn G. G. BIANCHI-MINA für die Ausführung der katalytischen Dinitrilversuche.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. V. SUNTHANKAR & H. GILMAN, J. org. Chemistry *15*, 1200 (1950).
- [2] K. SCHAUPP, Diss. Techn. Hochschule Stuttgart 1956.
- [3] C. EABORN & R. C. MOORE, J. chem. Soc. *1959*, 3640.
- [4] S. B. SPECK, J. org. Chemistry *18*, 1697 (1953).
- [5] GES. FÜR CHEM. IND. IN BASEL, Schweiz. P. 202 545 (1937).

31. Synthese von 2- und 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridyl)-indolen

von D. Beck und K. Schenker

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

(12. I. 68)

Summary. The synthesis of a series of 2- and 3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indoles by reduction of the corresponding pyridinium compounds with sodium borohydride is described. A substantially improved mode of preparation for 3-(4-pyridyl)-indole is given.

Die Reduktion von Pyridinium-Verbindungen mit Natriumborhydrid zu 1-substituierten 1,2,3,6-Tetrahydropyridinen ist schon längere Zeit bekannt¹⁾. Im Rahmen von Arbeiten, die die Herstellung basisch substituierter Indole zum Ziele hatten, wendeten wir diese Reaktion auf quaternisierte 2- und 3-(4-Pyridyl)-indole an.

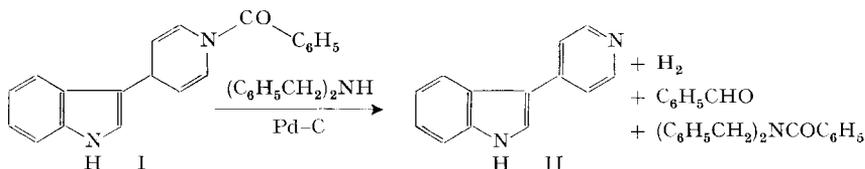
2-(4-Pyridyl)-indol ist durch Cyclisierung von 4-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon nach FISCHER leicht zugänglich [2]. Die Synthese des 3-(4-Pyridyl)-indols (II) bot

¹⁾ Eine zusammenfassende Darstellung dieses Gebietes geben LYLE & ANDERSON [1].

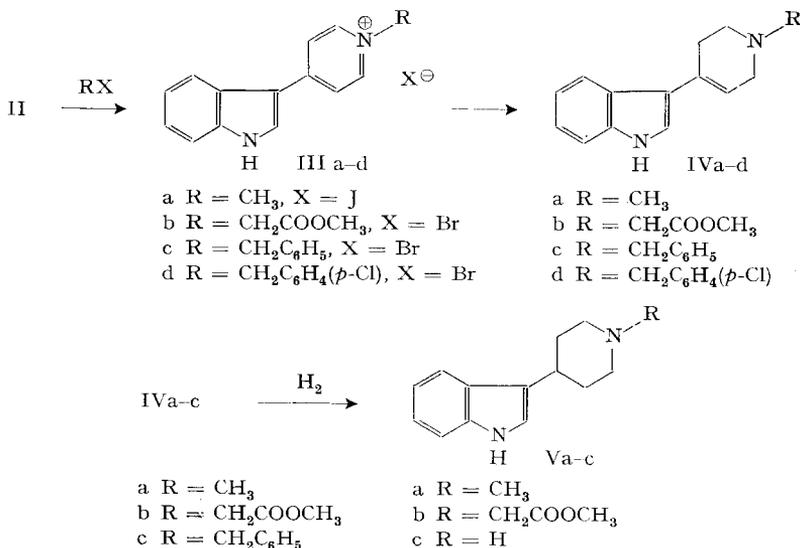
dagegen etliche Schwierigkeiten. Zwar beschrieben v. DOBENECK *et al.* [3] [4] diese Verbindung als Produkt der Luftoxydation von 1-Benzoyl-4-(3-indolyl)-1,4-dihydropyridin (I); für die Herstellung grösserer Mengen von II erwies sich diese Methode jedoch als wenig geeignet und vor allem als nicht ergebnisreich. Wir fanden nun, dass sich I in Diphenyläther bei 205–210° in Gegenwart von Palladiumkohle glatt in II überführen lässt. Arbeiten unter Stickstoff verhindert dabei weitgehend die Bildung unerwünschter indigoide Produkte. Die Ausbeute steigt von 58 auf 75% d. Th. an, wenn man ein Äquivalent Dibenzylamin zusetzt. Dieses hochsiedende Amin sollte nach unseren Überlegungen das Abfangen des Benzoylrestes ermöglichen. Da wir bei der genauen Aufarbeitung des Dehydrierungsgemisches neben dem Produkt II auch Benzaldehyd und Dibenzylbenzamid im ungefähren Molverhältnis 3:7 isolieren konnten, dürfen wir annehmen, dass zwei Reaktionen nebeneinander ablaufen:

1. Hydridabstraktion aus I unter Bildung von Benzaldehyd,
2. Umamidierung unter Bildung von N,N-Dibenzylbenzamid und Dehydrierung des 1,4-Dihydropyridylrestes.

Die Verwendung von Palladiumkohle als Katalysator scheint dabei unerlässlich, denn mit Dibenzylamin allein erhielten wir nur geringe Mengen von II.

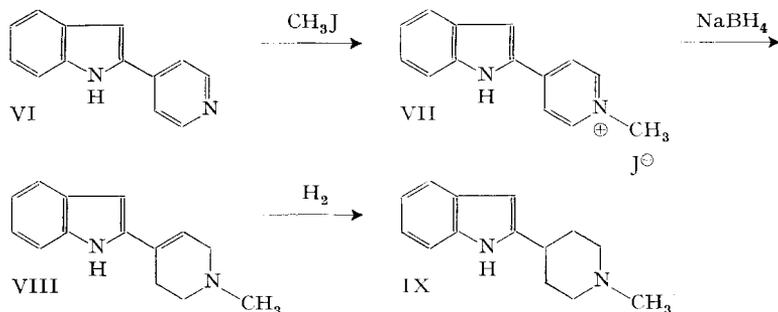


II lässt sich mit Alkyl- und Aralkyl-halogeniden glatt zu den entsprechenden gelben Pyridiniumsalzen (III a–d) quaternisieren, die durch Natriumborhydrid in wässrig-methanolischer Lösung in guter Ausbeute zu den 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl-Verbindungen IV a–d reduziert werden.



Durch katalytische Hydrierung werden IVa und IVb zu den Piperidinderivaten Va und Vb hydriert, während IVc noch eine weitere Molekel Wasserstoff unter hydrogenolytischer Abspaltung des Benzylrestes aufnimmt (Vc).

Eine analoge Reaktionsfolge wurde mit 2-(4-Pyridyl)-indol (VI) durchgeführt:

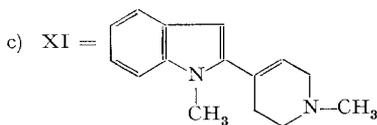
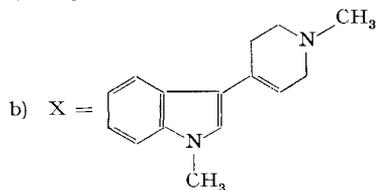


Die Verbindungen IV a–d und VIII sind als kristallisierte Basen oder Salze bei Lichtausschluss stabil; dagegen verändern sie sich im Licht oder in Lösung, besonders leicht die 1-alkylierten Verbindungen X und XI (siehe Tab. 1). Die *UV-Spektren* von IV und VIII unterscheiden sich in charakteristischer Weise und erlauben eine deutliche Unterscheidung zwischen 2- und 3-Vinylindolderivaten. Die Piperidylindole V und IX dagegen besitzen ein typisches Indolspektrum. Die UV.-Daten sind zusammen mit einigen Vergleichswerten in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. *UV.-Absorptionsmaxima einiger Tetrahydropyridylindol- und Piperidylindol-Derivate*^{a)}

Verbindung	λ_{max} [nm (Extinktion ϵ)]			
IVa	282 (8000)	259 (14800)		226 (23800)
IVb	280 (8000)	258 (15000)		227 (24200)
IVc	283 (8600)	259 (17200)		227 (27600)
IVd	282 (8000)	259 (15400)		223 (32400)
X ^{b)}	303 (7300)	286 (7600)	260 (15400)	251 (15000)
3-Vinylindol [5]		282 (8900)	258 (16200)	225 (25100)
VIII		303 (21600)		214 (19000)
XI ^{c)}		295 (16200)	228 (25500)	207 (17000)
2-(2,3,3-Trimethyl-cyclopent-1-en-1-yl)-indol [6]		303 (21000)	240 (23000)	205 (19000)
Va		290 (5300)	283 (6100)	223 (36000)
Vb		290 (5600)	282 (6500)	224 (37800)
Vc		290 (5000)	282 (5800)	224 (35700)
IX		290 (6400)	273 (8100) ^{d)}	222 (37200)
Indol		288 (4800)	279 (6000)	271 (6200)

a) Aufgenommen in Feinsprit als Lösungsmittel auf einem CARY-Spektralphotometer, Modell 14.



d) Lit. [2] gibt den Wert 271 (8000) an

Experimenteller Teil²⁾

3-(4-Pyridyl)-indol (II). – Eine Mischung von 60 g 1-Benzoyl-4-(3-indolyl)-1,4-dihydropyridin [4], 40 ml Dibenzylamin, 3 g 10-proz. Palladiumkohle und 350 ml Diphenyläther wird in Stickstoffatmosphäre 5 Std. bei 205–210° gerührt. Beim Abkühlen kristallisiert neben 3-(4-Pyridyl)-indol auch ein Teil des Diphenyläthers aus. Man saugt über einer Schicht Kieselgur ab und wäscht zum Entfernen des Diphenyläthers mit Äther nach. Anschliessend wird mit insgesamt 220 ml 1 N Salzsäure die Base vom Filter gelöst; die gelbe wässrige Lösung wird einmal mit 100 ml Äther extrahiert, mit Aktivkohle geklärt und im Vakuum auf ein Viertel ihres Volumens eingengt. Zur gekühlten Lösung gibt man 25 ml 10 N Natronlauge, wobei die Base als heller Niederschlag ausfällt. Man saugt ab und wäscht mit Wasser bis zur neutralen Reaktion; 29,2 g (75% d.Th.) nahezu farblose Kristalle vom Smp. 210–212°. UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} [nm (Extinktion ϵ)] 315 (16600), 275 (10200), 221 (31600).

C₁₃H₁₀N₂ (194,2) Ber. C 80,38 H 5,19 N 14,42% Gef. C 80,52 H 5,36 N 14,18%

Herstellung der Pyridiniumsalze III a–d und VII. – 2- bzw. 3-(4-Pyridyl)-indol wird mit einem Alkyl- bzw. Aralkyl-halogenid (5–10% Überschuss) in Essigester unter gutem Rühren 3–4 Std. gekocht. Schon nach kurzer Reaktionsdauer beginnt das quaternäre Salz auszukristallisieren. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und der Filterkuchen mit Essigester mehrmals gewaschen. Umkristallisieren erübrigt sich. Ausbeuten und Schmelzpunkte siehe Tabelle 2.

Reduktion der Pyridiniumsalze III a–d und VII mit Natriumborhydrid zu den 1,2,3,6-Tetrahydropyridylderivaten IV a–d und VIII. Das Pyridiniumsalz wird in 70-proz. wässrigem Methanol bei ca. 30° gelöst. Die Lösung wird portionsweise mit soviel festem Natriumborhydrid (ca. 2 Mol-Äq.) versetzt, bis die charakteristische gelbe Farbe der Lösung in schwaches Braun umschlägt. Die Zugabe des Natriumborhydrids soll so erfolgen, dass sich die Reaktionstemperatur um 35° bewegt. Schon während der Reduktion beginnt die Tetrahydropyridinbase auszukristalli-

Tabelle 2^{a)}. Pyridiniumsalze, (1,2,3,6-Tetrahydropyridyl)-indole und Piperidylindole

Ausgangs- material Ver- bind.	Alkyl- bzw. Aralkyl-halogenid	Pyridiniumsalz			(1,2,3,6-Tetra- hydropyridyl)-indol			Piperidylindol		
		Ver- bind.	% Aus- beute	Smp. °C	Ver- bind.	% Aus- beute	Smp. °C	Ver- bind.	% Aus- beute	Smp. °C
II	CH ₃ J	III a	98	254–256	IV a	91	218–220	V a	88	175–176
II	BrCH ₂ COOCH ₃	III b	94	188–189	IV b	56 ^{b)}	178–180	V b	92	120–121
II	BrCH ₂ C ₆ H ₅	III c	96	152–153	IV c	90	161–162	V c ^{c)}	77	214–215
II	BrCH ₂ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -Cl)	III d	83	245–246	IV d	95	195			
VI	CH ₃ J	VII	97	263–265 ^{d)}	VIII	90	175–176	IX	95	180 ^{e)}

^{a)} Für alle aufgeführten Verbindungen wurden befriedigende Elementaranalysen erhalten.
^{b)} Teilweise Verseifung des Methylesters.
^{c)} Wasserstoffaufnahme 2 Mol-Äq. 3-(4-Piperidyl)-indol (Vc) erhält man auch durch alkalische Verseifung des durch Hydrierung von I zugänglichen 3-(1-Benzoyl-4-piperidyl)-indols [4].
^{d)} Lit. [2]: Smp. 259–261°.
^{e)} Lit. [2]: Smp. 182°.

sieren. Durch reichliche Wasserzugabe wird die Kristallisation möglichst vervollständigt. Man saugt ab, wäscht gründlich mit Wasser, trocknet im Vakuum bei ca. 50° und kristallisiert aus Methanol oder Äthanol um. Ausbeuten und Smp. s. Tab. 2.

Hydrierung der 1,2,3,6-Tetrahydropyridylderivate IV a–c und VIII zu den Piperidylderivaten V a–c und IX. Das Tetrahydropyridylderivat wird in Methanol suspendiert und in Gegenwart von 10-proz. Palladiumkohle als Katalysator bei 45° und Normaldruck hydriert. Nach dem Ent-

²⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert; UV.-Spektren vgl. Tabelle 1.

fernen des Katalysators und Eindampfen der Lösung wird der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeuten und Smp. s. Tab. 2.

1-Methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol (X). – Zu einer Suspension von 5 g Natriumhydrid-Dispersion (50% Mineralölgehalt) in 50 ml Dimethylformamid werden 21,2 g in 150 ml Dimethylformamid aufgeschwemmtes IVa gerade so rasch zugetropft, dass die Temperatur der Mischung nicht über 50° steigt. Anschliessend wird noch 30 min bei 50° gerührt, dann abgekühlt und bei 0–5° mit 7 ml Methyljodid tropfenweise versetzt. Man rührt noch 3 Std. bei 40°, giesst in Wasser, nimmt das ausgeschiedene Öl in Essigester auf, wäscht die organische Phase dreimal mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Der kristalline Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 15,5 g (68% d.Th.), Smp. 94–95°.

$C_{15}H_{18}N_2$ (226,3) Ber. C 79,60 H 8,02 N 12,38% Gef. C 79,37 H 8,00 N 12,46%

1-Methyl-2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol (XI). – In der für X beschriebenen Weise erhält man aus VIII in 60-proz. Ausbeute XI vom Smp. 68–70° (aus Toluol).

$C_{15}H_{18}N_2$ (226,3) Ber. C 79,60 H 8,02 N 12,38% Gef. C 79,80 H 8,04 N 12,65%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. E. LYLE & P. S. ANDERSON, The Reduction of Nitrogen Heterocycles with Complex Metal Hydrides, in «Advances in Heterocyclic Chemistry», Vol. 6, Academic Press, New York und London 1966.
 [2] S. SUGASAWA, M. TERASHIMA & Y. KANAOKA, Chem. pharm. Bull. (Tokyo) 4, 16 (1956).
 [3] H. v. DOBENECK, H. DEUBEL & F. HEICHELE, Angew. Chem. 71, 310 (1959).
 [4] H. v. DOBENECK & W. GOLTZSCHE, Chem. Ber. 95, 1484 (1962).
 [5] W. E. NOLAND & R. J. SUNDBERG, J. org. Chemistry 28, 884 (1963).
 [6] D. BECK, K. SCHENKER, F. STUBER & R. ZÜRCHER, Tetrahedron Letters 1965 (27), 2285.

32. Cycloaddition von N-Phenylmaleinimid an (1,2,3,6-Tetrahydropyridyl)-indole¹⁾

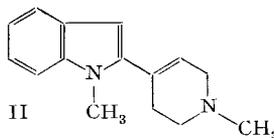
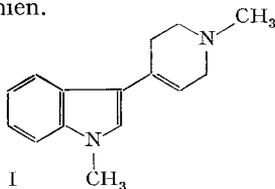
von D. Beck und K. Schenker

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
 CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

(12. I. 68)

Summary. 1-Methyl-2- and 1-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indole undergo 1,4-cycloaddition (formally of the DIELS-ALDER-type) with N-phenyl-maleimide, leading to the pentacyclic compounds III and IV.

Die von uns beschriebenen (1,2,3,6-Tetrahydropyridyl)-indole I und II [2] besitzen ein System konjugierter Doppelbindungen, das uns für 1,4-Cycloadditionen geeignet schien.



¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Berlin, September 1967 [1].