

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⁾

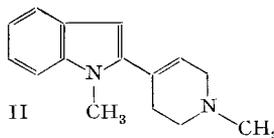
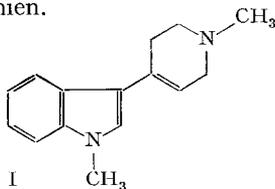
von D. Beck und K. Schenker

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.

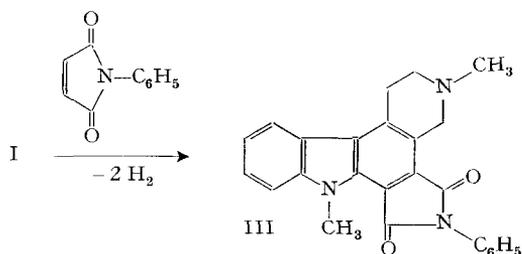
Die von uns beschriebenen (1,2,3,6-Tetrahydropyridyl)-indole I und II [2] besitzen ein System konjugierter Doppelbindungen, das uns für 1,4-Cycloadditionen geeignet schien.



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

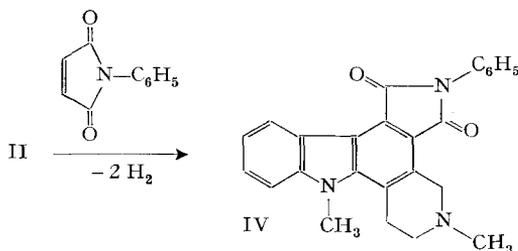
Durch Arbeiten von NOLAND [3] [4] wurde bekannt, dass 3-Vinyl-indole mit aktiven Dienophilen eine Cycloaddition vom DIELS-ALDER-Typus eingehen. Die Aromatisierungstendenz der dabei entstehenden Tetrahydrocarbazolderivate ist so gross, dass nur völlig dehydrierte Produkte isoliert werden können. So reagiert 3-Vinylindol mit 1,4-Naphtochinon bei Raumtemperatur in 91% Ausbeute zu 5,13-Dihydro-5,13-dioxo-12*H*-naphto[2,3-*a*]carbazol [4].

Das Tetrahydropyridyldiol I, das die Vinylgruppierung in einem heterocyclischen Sechsring enthält, reagierte bei Raumtemperatur überhaupt nicht mit Dienophilen. Mit Acrylnitril, Acetylendicarbonsäureester und 1,4-Naphtochinon fand bei höherer Temperatur zwar eine Umsetzung statt; es bildeten sich jedoch komplizierte Gemische, aus denen sich keine definierbaren Produkte abtrennen liessen. Nur bei der Reaktion mit *N*-Phenylmaleinimid erhielten wir eine kristalline Verbindung, der auf Grund des massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewichtes 395 sowie der UV-, IR.- und NMR.-Spektren die Struktur III zukommt.



Um eine Cycloaddition zu erreichen, waren recht drastische Bedingungen erforderlich. Zunächst wurden I und *N*-Phenylmaleinimid zusammengeschmolzen und zwei Stunden auf 125° gehalten, dann wurde noch eine weitere Stunde mit der fünf-fachen Menge Dimethylformamid auf 145° erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte III in 23-proz. Ausbeute direkt rein aus²⁾. Weitere Reaktionsprodukte konnten wir nicht isolieren. Es dürfte sich dabei hauptsächlich um polymerisiertes Ausgangsmaterial handeln.

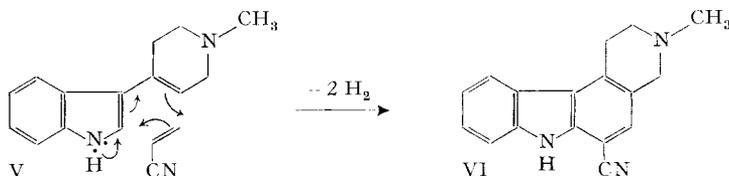
Auf II liessen wir ebenfalls verschiedene Dienophile einwirken. Dabei entstand wiederum nur mit *N*-Phenylmaleinimid ein Gemisch von Verbindungen, aus dem wir durch Chromatographie an Aluminiumoxid und Kieselgel das Cycloadditionsprodukt IV in einer Ausbeute von 11,5% d. Th. isolieren konnten.



²⁾ Durch chromatographische Aufarbeitung der Mutterlauge kann man die Ausbeute auf ca. 50% steigern. Arbeitet man von Anfang an in einem Lösungsmittel, so nehmen die unerwünschten Produkte überhand, und die Aufarbeitung des Gemisches gestaltet sich sehr mühsam.

Die Beispiele III und IV zeigen, dass sowohl 2- wie 3-Vinylindole, deren Vinyl-doppelbindungen Bestandteile eines stickstoffhaltigen Ringes sind, prinzipiell zu Cycloadditionen mit aktiven Dienophilen befähigt sind. Allerdings ist ihre Reaktivität verhältnismässig gering, so dass derart drastische Bedingungen angewandt werden müssen, dass mit den meisten Dienophilen überhaupt keine definierbaren Produkte entstehen.

Auch auf die am Indolstickstoff unsubstituierte Verbindung V liessen wir Acrylnitril, Maleinsäureanhydrid, N-Phenylmaleinimid und Acetylendicarbonsäureester einwirken. Da hierbei aber auch Additionen am Indolstickstoff stattfinden können, entstehen schwer trennbare Gemische. Immerhin konnten wir aus den Reaktionsprodukten von V mit Acrylnitril eine kristalline Verbindung abtrennen und durch Sublimation reinigen. Die Substanz besitzt das massenspektroskopisch ermittelte Molekulargewicht 261; UV-, IR.- und NMR.-Spektrum sprechen für die Struktur VI. Die 6-Stellung der CN-Gruppe ist nicht bewiesen. Wir halten jedoch die Annahme für berechtigt, dass die Addition des Acrylnitrils an V den im Formelbild gezeigten Verlauf nimmt, wodurch sich die Struktur VI ergibt.



Experimentelles³⁾. – 3,8-Dimethyl-6-phenyl-5,7-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-pyrrolo[3,4-a]-pyrido[3,4-c]carbazol (III). 1,0 g 1-Methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol [2], 1,0 g N-Phenylmaleinimid und 0,05 g Hydrochinon werden gründlich miteinander verrieben und 2 Stunden auf 125° erhitzt. Dann gibt man 10 ml Dimethylformamid zu und erhitzt die Lösung unter gelegentlichem Umschütteln 2 Std. auf 145°. Beim Abkühlen kristallisiert III in orangefarbenen Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig Dimethylformamid und reichlich Äther gewaschen werden. Ausbeute 0,4 g (23% d.Th.), Smp. 260° (Zers.). Molekulargewicht (massenspektroskopisch) 395. – UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} [nm (Extinktion ϵ)] 422 (4100), 364 (6400), 296 (23000), 252 (25100), 234 (35400), 204 (20200). IR.-Spektrum (CHCl₃): λ_{max} [cm⁻¹] 1755, 1705, 1600, 1500, 1370, 1125, 895, 855. NMR.-Spektrum (CDCl₃, 100 Mc): [δ] 7,45 (M, aromatische H), 4,37 (S, NCH₃), 4,15 (S, CH₂), 3,51 und 2,86 (2 T, –CH₂–CH₂–), 2,54 (S, NCH₃).

C₂₅H₂₁N₃O₂ (395,4) Ber. C 75,93 H 5,35 N 10,63% Gef. C 76,22 H 5,40 N 10,53%

3,12-Dimethyl-6-phenyl-5,7-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahydro-pyrido[4,5-a]pyrrolo[3,4-c]carbazol (IV). 1,0 g 1-Methyl-2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol [2], 1,0 g N-Phenylmaleinimid und 0,05 g Hydrochinon werden sorgfältig miteinander verrieben und 2 Std. auf 125° erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml Dimethylformamid wird weitere 8 Std. auf 150° erwärmt. Beim Abkühlen bilden sich einige Kristalle, die sich aber dünnschichtchromatographisch als uneinheitlich erwiesen. Die ziemlich viskose Mischung wird mit Essigester verdünnt und zweimal mit Essigester an neutralem Aluminiumoxid (CAMAG, Aktivität III) chromatographiert. Anschliessend wird an Kieselgel (MERCCK, 0,05–0,20 mm) nacheinander mit Essigester, Essigester/Methanol (9:1) und Essigester/Methanol (8:2) eluiert, wodurch alle tiefrot gefärbten Verunreinigungen abgetrennt werden. Schliesslich erhält man IV in orangefarbenen Nadelchen durch Kristallisation aus Dimethylformamid. Ausbeute 0,2 g (11,5% d.Th.), Smp. 250° (Zers.). Molekulargewicht (massenspektroskopisch) 395. – UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} [nm (Extinktion ϵ)] 375 (5500), 310 (26200), 277 (23200), 236 (38000), 207 (30000). IR.-Spektrum (CHCl₃): λ_{max} [cm⁻¹] 1755, 1705, 1600, 1500, 1370, 1130, 1025, 897, 846. NMR.-Spektrum (CDCl₃, 100 Mc): [δ] 7,47 (M, aromatische H), 4,09 (S, CH₂), 3,93 (S, NCH₃), 3,45 und 2,71 (2 T, –CH₂–CH₂–), 2,47 (S, NCH₃).

C₂₅H₂₁N₃O₂ (395,4) Ber. C 75,93 H 5,35 N 10,63% Gef. C 75,68 H 5,33 N 10,74%

³⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

3-Methyl-6-cyano-1, 2, 3, 4-tetrahydro-7H-pyrido[3, 4-c]carbazol (VI). 10,6 g 3-(1-Methyl-1, 2, 3, 6-tetrahydro-4-pyridyl)-indol [2], 0,3 g Hydrochinon und 100 ml Acrylnitril werden in einem Autoklaven 10 Stunden auf 120° erhitzt. Im Vakuum wird das überschüssige Acrylnitril abdestilliert; das zurückbleibende dunkelbraune Öl wird in Essigester aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt. Die Lösung wird auf ca. 100 ml eingengt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Sehr langsam bilden sich mit dunklem Harz verunreinigte Kristalle, die durch Umkristallisieren nicht gereinigt werden konnten. Durch mehrfache Sublimation (0,01 Torr, Badtemperatur 170 bis 175°) erhält man VI in gelben Nadeln vom Smp. 240° (Zers.). Ausbeute 1,3 g (10% d.Th.). Molekulargewicht (massenspektroskopisch) 261. – UV.-Spektrum (Feinsprit): λ_{max} [nm (Extinktion ϵ)] 360 (6100), 305 (10400), 276 (18400), 250 (22600). IR.-Spektrum (CHCl₃): λ_{max} [cm⁻¹] 3370, 2215, 1595, 1316. NMR.-Spektrum (Dimethylsulfoxid-d, 60 Mc): [δ] 12,03 (S, NH), 7,5 (M, aromatische H), 3,55 (S, CH₂), 3,35 und 2,70 (2 T, -CH₂-CH₂-), 2,36 (S, NCH₃).

Obwohl die Verbindung dünn-schichtchromatographisch und massenspektroskopisch rein ist, wird bei der Elementaranalyse stets ein um 1,5–2% zu niedriger C-Wert gefunden, während die H-, N- und O-Bestimmungen die berechneten Werte ergeben.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. BECK & K. SCHENKER, Angew. Chem. 79, 984 (1967).
 [2] D. BECK & K. SCHENKER, Helv. 51, 260 (1968).
 [3] W. E. NOLAND, W. C. KURYLA & R. F. LANGE, J. Amer. chem. Soc. 81, 6010 (1959).
 [4] W. E. NOLAND & R. J. SUNDBERG, J. org. Chemistry 28, 884 (1963).

33. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen IX¹⁾ Beitrag zum Mechanismus der oxydativen Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung

Über Steroide, 212. Mitteilung²⁾

von J. Kalvoda

Chemische Forschungslaboratorien des Departements Pharmazeutika
 der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel, Schweiz

(12. I. 68)

Summary. The intramolecular character of the oxidative cyanohydrin-cyanoketone rearrangement has been proven by cross experiments using ¹⁴C-labeled compounds. The shown stereochemical requirements of the reaction and its analogy to the hypoiodite oxidation [3] of monohydric alcohols lead to the formulation of a reaction mechanism involving an internal addition of a carbon radical centre to the triple bond of a cyano group.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über intramolekulare Radikalreaktionen³⁾ haben wir vor einiger Zeit die unter den Bedingungen der *Hypoiodit-Oxydation*⁴⁾ erfolgte Überführung von Steroid-20-cyanhydrinen vom Typus **a** in die entsprechenden 18-Cyan-20-ketone **b** beschrieben [4] [1].

1) VIII. Arbeit dieser Reihe vgl. [1].

2) 211. Mitteilung: [2].

3) Vgl. Übersichtsartikel [3] und die dort zitierten Literaturstellen.

4) Z. B. bei der Einwirkung von Blei(IV)-acetat und Jod auf eine Lösung des Ausgangsstoffes in Cyclohexan.