

295. Ein neuer Süßstoff aus der Indolreihe

von **A. Hofmann**

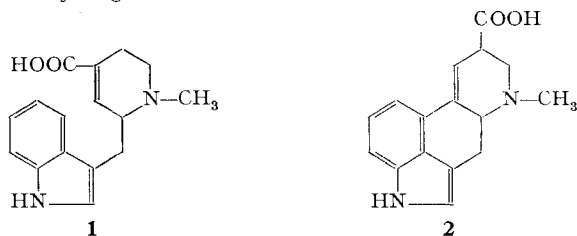
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien *SANDOZ A.G.*, Basel

(23. 9. 1972)

Summary. The synthesis of 3,4-dehydro-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidine-4-carboxylic acid, a new dulcifiant of the indole series being twice as sweet as saccharine, is described.

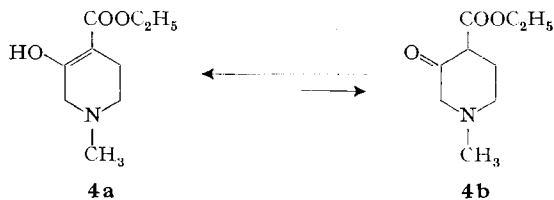
Im Rahmen der vor längerer Zeit durchgeführten Untersuchungen zur Synthese der Lysergsäure wurden auch Modellsubstanzen hergestellt. Unter diesen fiel die Verbindung **1** durch ihren ausserordentlich intensiven süssen Geschmack auf. Bei dem neuerlichen Interesse an Süßstoffen haben wir diese noch einmal in grösserer Menge hergestellt und die damals abgeleitete Struktur mit modernen Methoden überprüft. Auch wurden der neue Süßstoff und einige seiner Derivate einer orientierenden pharmakologischen Prüfung unterzogen. Da die Zahl der Substanzen, die eine Süsskraft von der Grössenordnung des Saccharins besitzen, sehr klein ist, und der neue Süßstoff einen neuen Strukturtyp mit dieser physiologischen Eigenschaft darstellt, dürfte die Veröffentlichung seiner Synthese angezeigt sein.

Strukturell weist der neue Süßstoff **1** eine gewisse Beziehung zur Lysergsäure (**2**) (in den ersten Publikationen Lyserginsäure genannt) auf, weshalb wir ihn für den Laborgebrauch als «Glykerginsäure» bezeichnet haben.

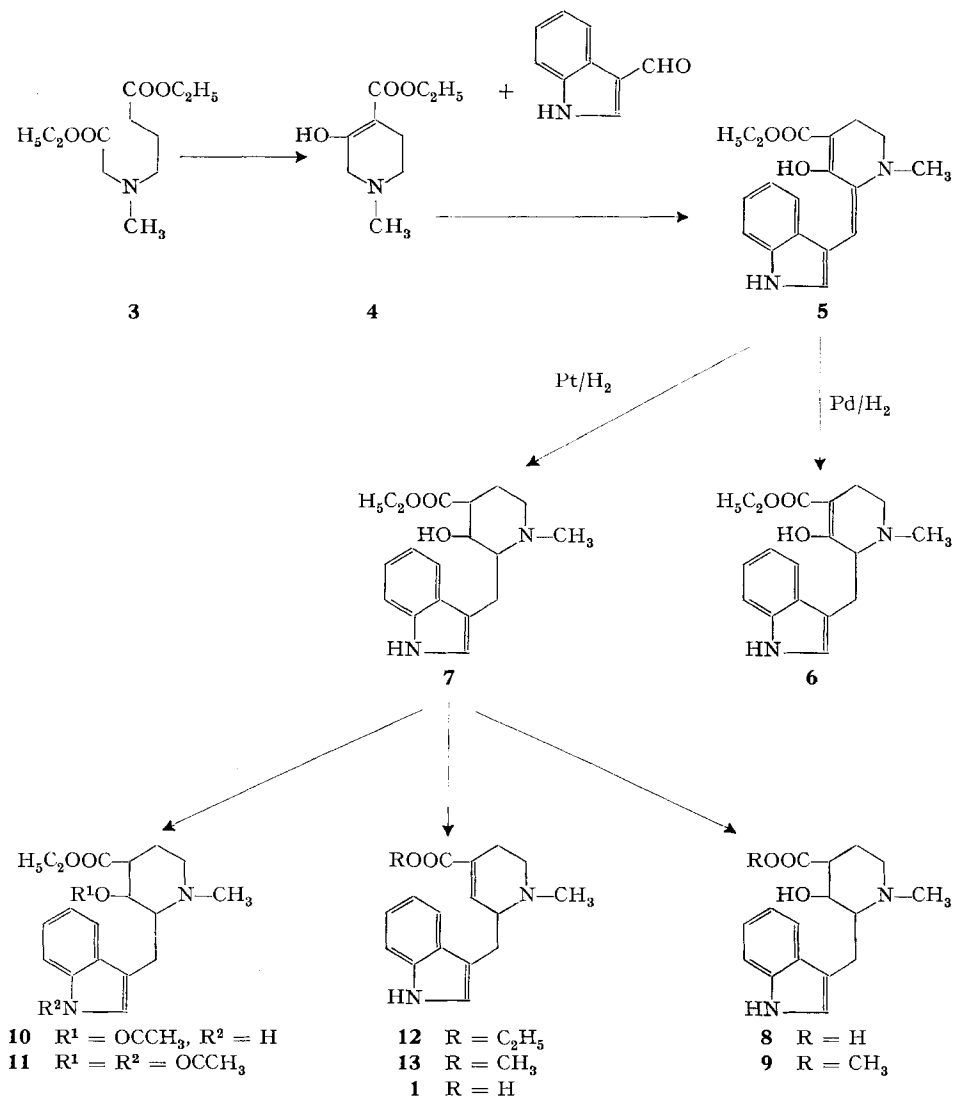


Die Synthese von **1** wurde nach der im Formelschema aufgezeichneten Reaktionsfolge durchgeführt.

Schlüsselreaktion der Synthese ist die Kondensation des Indol-3-aldehyds mit dem 3,4-Dehydro-3-hydroxy-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (**4**). Letztere Verbindung ist von anderer Seite früher schon als Ketoester **4b** beschrieben worden [1] [2]. Wir haben sie nach einer etwas modifizierten Vorschrift hergestellt und anhand der Spektren zeigen können, dass dieser Ester grösstenteils in der Enolform **4a** vorliegt.



Schema

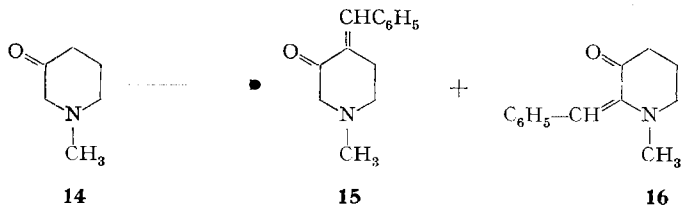


Das NMR.-Spektrum der Base weist bei 11,9 ppm das Signal für ein saures Proton auf, das dem OH der Enolester-Gruppe zuzuschreiben ist. Die UV.-Spektren von Salz und Base stehen damit in Übereinstimmung. Das IR.-Spektrum des Hydrochlorids von **4** zeigt entsprechend nur die Banden bei 1675 (Enolester) und 1640 cm^{-1} (C=C). Das IR.-Spektrum der Base (Film) hingegen zeigt zusätzlich die Banden der Ketoester-Form **4b** bei 1748 und 1725 cm^{-1} , deren Anteil jedoch nur ca. 20% beträgt.

Schwierigkeiten bereitete die Kondensation des Indol-3-aldehyds mit **4**. Es konnte zwar mit einer speziell entwickelten Arbeitstechnik mit Piperidin oder Pyridin-Piperidin als Lösungsmittel ein gelbes Kondensationsprodukt mit der erwarteten

Bruttoformel $C_{18}H_{20}N_2O_3$ erhalten werden, jedoch liess sich die Ausbeute nicht über 30% steigern. Die Struktur **5** des Kondensationsproduktes ist durch die UV-, IR- und NMR.-Spektren (vgl. exp. Teil) gesichert. Konjugation mit dem Aromatensystem des Indolteils stabilisiert die Enolester-Form derart, dass im IR.-Spektrum im Bereich um $1700\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$ keine Banden eines β -Ketoesters auftreten.

In der Literatur wurden keine Kondensationsreaktionen von **4** mit einem Aldehyd gefunden. Hingegen beschrieben *McElvain & Vozza* [2] die Kondensation des 1-Methylpiperidinons-3 (**14**) mit Benzaldehyd, wobei sie unter Basenkatalyse ausschliesslich Kondensation in Stellung 4 beobachteten. Nur bei der Reaktion in äthanolischer Salzsäure isolierten sie neben **15** in Spuren auch das Kondensationsprodukt **16**.



Ein analoger Versuch zur säurekatalysierten Kondensation von **4** mit Indol-3-aldehyd blieb ebenso erfolglos wie die Umsetzung mit Eisessig in Gegenwart von Ammoniumacetat. Ursache hierfür dürfte die Empfindlichkeit des Indolsystems in saurem Milieu sein.

Die katalytische Hydrierung von **5** mit Pd in *abs.* Äthanol oder Dimethylformamid kam überraschenderweise bereits nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum Stillstand. UV- und IR.-Spektren der Dihydroverbindung **6** zeigen zusätzlich zum Indolspektrum die der Verbindung **4** analogen Absorptionen. Entsprechend enthält das NMR.-Spektrum kein Signal für ein Proton einer (CH-OH)-Gruppe, jedoch wie die Verbindung **4** und **5** bei 12,2 ppm das OH-Signal der Enolester-Gruppierung. Da ausserdem das Signal des olefinischen Protons der Methylengruppe von **5** bei 7,95 ppm verschwunden ist, steht für die Dihydroverbindung die Struktur **6** fest.

Bei der Hydrierung von **5** mit PtO_2 in *dest.* Äthanol werden jedoch 2 Mol Wasserstoff aufgenommen unter Bildung der gewünschten Verbindung **7**, wobei Voraussetzung für eine zügige Hydrierung ganz reines **5** ist. Verunreinigungen aus der Kondensation verlangsamten die Hydrierungsgeschwindigkeit stark. Basische Verseifung und Isolierung über einen schwach sauren Kationenaustauscher führt zur β -Hydroxysäure **8**.

Die Struktur von **7** ergibt sich aus den Spektren. Neben dem UV.-Spektrum, welches die charakteristischen Absorptionen des Indolgerüstes aufweist, dem IR.-Spektrum mit der Bande für einen Ester bei 1725 cm^{-1} , zeigt das NMR.-Spektrum u. a. das Signal für ein Proton in α -Stellung zu einer OH-Gruppe bei 3,95 ppm. Aus der Halbwertsbreite dieses Signals beim Methylester **9** (ca. 8–6 Hz) ergibt sich, dass dieses Proton die äquatoriale und die OH-Gruppe demnach die axiale Lage einnimmt.

Die Wasserabspaltung am β -Hydroxyester **7** verläuft beim Erhitzen mit Acetanhydrid *p.a.* quantitativ, wobei nur *ein* Isomeres, der α,β -ungesättigte Ester **12** entsteht. Mit gewöhnlichem Acetanhydrid hingegen wird lediglich das O-Acetyl-Derivat **10**, und bei Zusatz von Bortrifluoridätherat das N,O-Diacetyl-Derivat **11**

erhalten. Versuche zur Wasserabspaltung mit Thionylchlorid-Pyridin ergaben schlechte Ausbeuten an **12**. Versuche mit anderen Reagenzien blieben erfolglos.

Die Struktur von **12** ergibt sich aus der Interpretation der Spektren. Durch die Bande im IR.-Spektrum bei 1705 cm^{-1} ist die Verbindung als α,β -ungesättigter Ester charakterisiert. Das olefinische Proton von **12** erscheint im NMR.-Spektrum bei 6,90 ppm, was in guter Übereinstimmung mit dem berechneten Wert von ca. 6,8 ppm steht [13]. Das Signal für das entsprechende Proton des isomeren Enamins, d. h. wenn Wasserabspaltung zum β,γ -ungesättigten Ester erfolgt wäre, würde bei ca. 4,4 ppm zu erwarten sein.

Der α,β -ungesättigte Äthylester **12**, der als freie Base bisher nur amorph erhalten wurde, lieferte bei der Verseifung mit methanolischer KOH die kristallisierte Säure **1** («Glykerginsäure»). Der daraus hergestellte Methylester **13** kristallisierte, im Unterschied zum Äthylester **12**.

Die Verbindung **1** (Glykerginsäure) ist etwa doppelt so süß wie Saccharin, ohne dabei den leichten metallischen Nachgeschmack des Letzteren aufzuweisen. Demgegenüber verfügt die β -Hydroxysäure **8** nur über eine sehr geringe Süßkraft.

Bei der pharmakologischen Prüfung zeigte die Substanz **1** keinerlei irgendwie auffallende Wirkungen. Präliminäre Verträglichkeitsprüfungen an der Ratte ergaben eine $DL_{50} \gg 300\text{ mg/kg}$ bei peroraler Applikation¹⁾.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden z.T. im Kofler-Block, z.T. im Büchi-Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind korrigiert. – Für die Elementaranalysen wurden die Substanzen bei den angegebenen Temperaturen 1 Stunde im Hochvakuum getrocknet. – Die UV.-Spektren wurden in Methanol mit einem UV.-Spektrographen, Modell Beckman DK 2, die IR.-Spektren in Methylchlorid mit einem Perkin-Elmer-IR.-Spektrographen, Mod. 21, aufgenommen. Die NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-Kernresonanzspektrographen A-60 aufgenommen; soweit nichts anderes angegeben, dient $CDCl_3$ als Lösungsmittel. Die Lage der Signale ist in δ (ppm) angegeben. Bezugssubstanz ist Tetramethylsilan ($\delta_{TMS} = 0$). Die beigefügte Anzahl H wurde durch elektronische Integration ermittelt. Es bedeutet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett, br = breit²⁾. – Die Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode an der 40fachen Menge basischem Alox Akt. II durchgeführt. Als schwach saurer Kationenaustauscher wurde der Ionenaustauscher IV der Fa. Merck, Darmstadt, verwendet.

1. *3,4-Dehydro-3-hydroxy-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (4)*. Eine Suspension von 37,4 g (0,55 Mol) Natriumäthylat in 300 ml abs. Benzol wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren innerhalb 45 Min. langsam mit 115 g (0,5 Mol) Äthoxycarbonylmethyl- γ -äthoxycarbonylpropyl-methylamin (**3**) [1] [2] in 200 ml abs. Benzol versetzt, wobei die Temperatur bis auf 40° anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückflusstemperatur erhitzt, nach 2 Std. abgekühlt und dreimal mit 200 ml Wasser extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 80 ml konz. Salzsäure kongosauer gestellt, anschliessend mit fester K_2CO_3 gesättigt und dreimal mit je 1000 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden getrocknet, auf ca. 250 ml eingengt und unter Eiskühlung und Rühren mit 190 ml 2,88N ätherischer Salzsäure (0,55 Mol) versetzt. Das auskristallisierte Hydrochlorid wurde abfiltriert und mit Äther nachgewaschen: 95,4 g (86,2%) farblose Kristalle vom Smp. $180\text{--}182^\circ$. Farbreaktion mit $FeCl_3$: violettrot. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

$C_9H_{16}ClNO_3$	Ber.	C 48,8	H 7,3	Cl 16,0	N 6,3	O 21,7%
(221,7)	Gef.	„ 48,9	„ 7,4	„ 16,0	„ 6,2	„ 22,0%

¹⁾ Die Prüfung erfolgte in der Medizinisch-Biologischen Abteilung der Sandoz A.G., Basel, durch Herrn Dr. D. Römer.

²⁾ Für Mithilfe bei der Interpretation der Spektren wird Herrn Dr. H. Hauth bestens gedankt.

UV.-Spektrum: Maximum bei 244 nm ($\log \epsilon = 3,96$). IR.-Spektrum (in Nujol): u.a. Banden bei 1675 und 1640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (in Pyridin- d_5): Signale bei 1,10 ($t/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/3\text{H}$); 2,67 und 3,24 ($t/\text{N—CH}_2\text{CH}_2\text{—C}\leq/2\text{H}$); 2,87 ($s/\text{N—CH}_3/3\text{H}$); 3,96 ($s/\text{N—CH}_2\text{—C}\leq/2\text{H}$); 4,10 ($q/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/2\text{H}$); 11,9 ($\text{—OH}/1\text{H}$).

Die freie Base ist nicht kristallin und nur unter Sauerstoff-Ausschluss stabil: UV.-Spektrum: Maximum bei 251 nm ($\log \epsilon = 3,87$). IR.-Spektrum (CCl_4): u.a. Banden bei 3500–2600, 1668, 1630 cm^{-1} ; (Film): zusätzlich Banden bei 1748 und 1725 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: 1,28 ($t/\text{COOCH}_2\text{CH}_3/3\text{H}$); 2,34 ($s/\text{N—CH}_3/3\text{H}$); 2,46 ($t/\text{N—CH}_2\text{CH}_2\text{—C}\leq/4\text{H}$); 3,02 ($s/\text{N—CH}_2\text{—C}\leq/2\text{H}$); 4,21 ($q/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/2\text{H}$); 11,9 ($\text{—OH}/1\text{H}$).

2. 3,4-Dehydro-3-hydroxy-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (5). Eine Lösung von 90,4 g (0,50 Mol) 4 und 72,6 g (0,50 Mol) Indol-3-aldehyd in 400 ml Pyridin und 40 ml Piperidin wurde in einem 1-l-Rundkolben mit Destillationsaufsatz auf 150° erhitzt. Nach 10 Min. wurde der Druck während 15 Min. auf 360 Torr und anschließend für die Dauer von 30 Sek. auf 14 Torr reduziert. Der dunkle, ölige Rückstand wurde wieder in 400 ml Pyridin und 40 ml Piperidin aufgenommen und die oben beschriebene Operation zweimal wiederholt. Nach dem dritten Mal wurde der Rückstand in 1000 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit 750 ml 10proz. Weinsäure und einmal mit 250 ml Wasser extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden verworfen, die organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Der verbliebene Rückstand wurde nacheinander mit 3×1000 ml Äther unter Rückfluss extrahiert. Der nach Abdampfen des Äthers verbleibende ölig-kristalline Rückstand wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert: 46,3 g (29,6%) gelbe Blättchen vom Smp. 163–165°. Farbreaktion mit FeCl_3 : violettrot. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber.	C 69,2	H 6,5	N 9,0	O 15,4%
(312,4)	Gef.	„ 69,1	„ 6,4	„ 8,9	„ 15,2%

UV.-Spektrum: Maxima bei 232; 280; 289,5; 381 nm ($\log \epsilon = 4,35$; 390; 3,93; 4,48). IR.-Spektrum: u.a. Banden bei 3460, 3200–2700, 1640, 1610, 1590 und 1518 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: Signale bei 1,31 ($t/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/3\text{H}$); 2,52 und 3,10 ($t/\text{C—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N}/\text{jeweils } 2\text{H}$); 2,57 ($s/\text{N—CH}_3/3\text{H}$); 4,28 ($q/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/2\text{H}$); 7,0–7,5 ($m/4$ arom. H); 7,7–8,0 ($m/1$ arom. H); 7,82 ($d, f = 2 \text{ Hz}/\text{NH—CH}=\text{1H}$); 8,4 ($\text{NH}/1\text{H}$); 12,2 ($\text{OH}/1\text{H}$).

3. 3,4-Dehydro-3-hydroxy-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (6). Eine Lösung von 1,0 g 5 in 100 ml abs. Äthanol wurde mit 1,0 g 10proz. Pd auf Aktivkohle hydriert, wobei die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff zum Stillstand kam. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingengt und der Rückstand aus Äther-Petroläther kristallisiert: 0,78 g (77,4%) blassgelbe Kristalle vom Smp. 94–96°. Farbreaktion mit FeCl_3 : violettrot. Zur Analyse wurde bei 70° getrocknet.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber.	C 68,8	H 7,0	N 8,9	O 15,3%
(314,4)	Gef.	„ 68,9	„ 7,0	„ 9,1	„ 15,1%

UV.-Spektrum: Maxima bei 222,5; 261 nm ($\log \epsilon = 4,54$; 4,12) und Schultern bei 281; 290 nm ($\log \epsilon = 3,98$; 3,82). IR.-Spektrum: u.a. Banden bei 3470, 3200–2700, 1650, 1615 cm^{-1} . NMR.-Signale: u.a. Signale bei 1,28 ($t/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/3\text{H}$); 2,42 ($s/\text{N—CH}_3/3\text{H}$); 3,25 ($s/\text{—CH}_2/2\text{H}$); 4,22 ($q/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/2\text{H}$); 7,0–7,4 ($m/4$ arom. H); 7,55–7,85 ($m/\text{arom. H}/1\text{H}$); 8,07 ($\text{NH}/1\text{H}$); 12,2 ($\text{—OH}/1\text{H}$).

4. 3-Hydroxy-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (7). Zu einer vorhydrierten Suspension von 15 g PtO_2 in 400 ml dest. Äthanol wurde eine Lösung von 15,0 g 3 in 1,8 l dest. Äthanol gegeben und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach ca. 6 Std. und der Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand, wobei die anfangs gelbe Reaktionslösung farblos geworden war. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und bis zur beginnenden Kristallisation eingengt: 11,16 g (73,5%) farblose Blättchen vom Smp. 157–162°. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert und bei 120° getrocknet: Smp. 160–161°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber.	C 68,3	H 7,6	N 8,9	O 15,2%
(316,4)	Gef.	„ 68,0	„ 7,8	„ 8,9	„ 14,9%

UV.-Spektrum: Maxima bei 221; 282; 290 nm ($\log \epsilon = 4,54$; 3,76; 3,70). IR.-Spektrum: u.a. Banden bei 3600–3200, 3480, 1725 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u.a. Signale bei 1,12 ($t/\text{—COOCH}_2\text{CH}_3/$

3 H); 2,48 (*s*/N—CH₃/3 H); 3,85–4,15 (*m*/CHOH/1 H); 4,07 (*q*/—COOCH₂CH₃/2 H); 7,0–7,45 (*m*/4 arom. H); 7,5–7,8 (*m*/1 arom. H); 8,46 (NH/1 H).

5. *3-Hydroxy-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure* (**8**). Eine Lösung von 1,58 g (5 mMol) **7** in 30 ml Methanol wurde mit 22,5 ml 5proz. wässriger KOH versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach 2 Std. wurde das farblose Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, direkt auf eine Chromatographiesäule (\varnothing 1,8 cm) mit 50 g Ionenaustauscherharz gebracht und mit 5 × 200 ml Wasser und 3 × 200 ml 2 N NH₄OH eluiert. Die vereinigten Eindampfrückstände wurden in Methanol gelöst, klar filtriert und bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt: 1,30 g (90,2%) farblose Kristalle vom Smp. 209–212°. Zur Analyse wurde 2 Std. bei 130° getrocknet.

C₁₆H₂₀N₂O₃ (288,4) Ber. C 66,6 H 7,0 O 16,6% Gef. C 66,4 H 7,3 O 16,7%

UV.-Spektrum: Maxima bei 220; 281; 289,5 nm ($\log \epsilon = 4,48; 3,70; 3,64$). NMR.-Spektrum (in Dimethylsulfoxid-d₆): u.a. Signale bei 2,50 (*s*/N—CH₃/3 H); 2,8–3,2 (*m*/—CH—, CH—COOH/2 H); 3,7–3,85 (*m*/CH—OH/1 H); 6,85–7,35 (*m*/4 arom. H); 7,3–7,7 (*m*/1 arom. H); 10,9 (NH/1 H).

6. *3-Hydroxy-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-methylester* (**9**). 540 mg (2 mMol) **8** in 20 ml Methanol wurden bei 10° mit 5,9 ml 5 N methanolischer HCl versetzt und 4 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde in Äther aufgenommen, unter Eiskühlung mit konz. NH₄OH versetzt und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther umkristallisiert und ergab 570 mg (94,5%) farblose Kristalle vom Smp. 152–154°. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

C₁₇H₂₂N₂O₃ Ber. C 67,5 H 7,3 N 9,3 O 15,9%
(302,4) Gef. „ 67,6 „ 7,4 „ 9,1 „ 15,7%

UV.-Spektrum: Maxima bei 221,5; 282; 290 nm ($\log \epsilon = 4,52; 3,73; 3,67$). IR.-Spektrum: u.a. Banden bei 3460, 1730 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: u.a. Signale bei 2,49 (*s*/N—CH₃/3 H); 3,52 (*s*/—COOCH₃/3 H); 4,91 (*t*; $J = 3$ Hz/CH—OH/1 H); 7,0–7,4 (*m*/4 arom. H); 7,4–7,7 (*m*/1 arom. H); 8,39 (NH/1 H).

7. *3-Acetoxy-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester* (**10**). 316 mg (1 mMol) **7** und 15 ml Acetanhydrid wurden im Bombenrohr auf 170° erhitzt, nach 10 Min. abgekühlt und die gelbe Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit eisgekühlter, ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der hellgelbe Rückstand wurde aus Äthanol kristallisiert: 195 mg (54,4%) farblose Kristalle vom Smp. 161–165°. Zur Analyse wurde bei 120° getrocknet.

C₂₀H₂₆N₂O₄ (358,4) Ber. C 67,0 H 7,3 N 7,8% Gef. C 67,2 H 7,3 N 7,9%

NMR.-Spektrum: u.a. Signale bei 1,17 (*t*/—COOCH₂CH₃/3 H); 1,97 (*s*/—OCOCH₃/3 H); 2,52 (*s*/N—CH₃/3 H); 4,12 (*q*/—COOCH₂CH₃/3 H); 5,44 (*t*, $J = 3$ Hz/CH—OCOCH₃/1 H); 7,0–7,4 (*m*/4 arom. H); 7,4–7,75 (*m*/arom. H/1 H); 8,44 (NH/1 H).

8. *3-Acetoxy-2-(1-acetyl-3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester* (**11**). Eine Lösung von 519 mg (1,5 mMol) **7** in 15 ml Acetanhydrid wurde mit 0,56 ml (4,5 mMol) BF₃-Ätherat versetzt und im Ölbad auf 100° erhitzt. Nach 75 Min. wurde die dunkle Lösung im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen, mit 10proz. Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Zur weiteren Reinigung wurde an Alox chromatographiert. Elution mit Methylchlorid und anschliessende Kristallisation aus Äther ergaben 395 mg (65,9%) farblose Kristalle vom Smp. 118–121°. Zur Analyse wurde bei 80° getrocknet.

C₂₂H₂₈N₂O₅ Ber. C 67,0 H 7,0 N 7,0 O 20,0%
(400,5) Gef. „ 66,2 „ 7,1 „ 7,2 „ 20,1%

IR.-Spektrum: u.a. Banden bei 1730, 1700, 1605 cm⁻¹.

9. *3,4-Dehydro-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester* (**12**). Eine Lösung von 10,5 g **7** in 150 ml abs. Acetanhydrid *p.a.* (Fa. Merck-Darmstadt) wurde in einem auf 170° vorgeheizten Ölbad während 10 Min. unter Rückfluss erhitzt, anschliessend abgekühlt und im Hochvakuum eingeeengt. Der braune Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit 3 × 30 ml 10proz. Weinsäure und 1 × 20 ml Wasser extrahiert, die wässrigen Extrakte unter Eiskühlung

mit fester Na_2CO_3 alkalisch gestellt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Zur weiteren Reinigung chromatographierte man den öligen Rückstand an Alox, wobei mit Methylenchlorid und Methylenchlorid + 0,5% Methanol 9,6 g (97,0%) **12** als farbloses Öl eluiert wurden. Das dünnschichtchromatographisch einheitliche Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

UV.-Spektrum: Maxima bei 220,5; 281; 290 nm ($\log \epsilon = 4,61; 3,80; 3,73$). IR.-Spektrum: u.a. Banden bei 3480, 1705 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u.a. Signale bei 1,23 (*t*/-COOCH₂CH₃/3H); 2,58 (*s*/N-CH₃/3H); 4,20 (*q*/-COOCH₂CH₃/2H); 6,90 (*d*, $J = 1$ Hz, /C=C-H/1H); 7,03 (*d*, $J = 2$ Hz/NH-CH=1H); 7,1-7,4 (*m*/3 arom. H); 7,5-7,8 (*m*/1 arom. H); 8,65 (NH/1H).

Hydrogenoxalat: 1,26 g (4,23 mMol) **12** in 20 ml Methanol wurden mit einer Lösung von 381 mg (4,23 mMol) Oxalsäure in 10 ml Methanol versetzt, etwas eingengt und zur Kristallisation in der Kälte stehengelassen: 1,44 g (87,2%) farblose Kristalle vom Smp. 177-180°. Zur Analyse wurde bei 120° getrocknet.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$	Ber.	C 61,5	H 6,7	N 7,2	O 24,6%
(390,4)	Gef.	„ 61,8	„ 6,2	„ 7,2	„ 24,2%

10. *3,4-Dehydro-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-4-carbonsäure (1)* («Glykerginsäure»). 150 ml 5proz. wässrige KOH wurden zu einer Lösung von 10 g **12** in 150 ml Methanol gegeben. Nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und direkt auf eine Chromatographiesäule (\varnothing 3,6 cm) mit 300 mg Ionenaustauscher gegeben. Eluiert wurde mit 5×1000 ml Wasser und 3×1000 ml 2N NH_4OH . Die Eindampfrückstände wurden vereinigt, in Wasser gelöst, klar filtriert und bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach Stehen im Kühlschrank über Nacht wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet: 7,1 g (78,4%) farblose Nadeln, Zers. ab 215°. Zur Analyse wurde 2 Std. bei 120° getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	(270,3)	Ber.	C 71,1	H 6,7	N 10,4%	Gef.	C 71,2	H 7,0	N 10,2%
--	---------	------	--------	-------	---------	------	--------	-------	---------

UV.-Spektrum: Maxima bei 219; 280,5; 289,5 nm ($\log \epsilon = 4,52; 3,69; 3,63$). NMR.-Spektrum (in $\text{DMSO}-d_6$ bei 120°): u.a. Signale bei 2,45 (*s*/N-CH₃/3H); 6,6-6,75 (*m*/C=C-H/1H); 6,8-7,7 (*m*/arom. H/5H); 10,7 (NH/1H).

11. *3,4-Dehydro-2-(3-indolylmethyl)-1-methyl-piperidin-carbonsäure-methylester (13)*. Wie unter 6. beschrieben wurden 540 mg Säure **1** mit methanolischer HCl behandelt. Der Rückstand wurde aus Benzol kristallisiert: 500 mg farblose Prismen vom Smp. 117-118°. Zur Analyse wurde 2 Std. bei 80° getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber.	C 71,8	H 7,1	N 9,9	O 11,3%
(284,4)	Gef.	„ 72,2	„ 7,2	„ 9,9	„ 11,6%

UV.-Spektrum: Maxima bei 221,5; 281,5; 290,5 nm ($\log \epsilon = 4,65; 3,83; 3,75$). IR.-Spektrum: u.a. Banden bei 3480, 1712, 1660 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u.a. Signale bei 2,55 (*s*/N-CH₃/3H); 3,65 (*s*/-COOCH₃/3H); 6,75-6,9 (*m*/C=C-H/1H); 6,9-7,3 (*m*/arom. H/4H); 7,35-7,65 (*m*/arom. H/1H); 8,4 (NH/1H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. A. Prill & S. M. McElvain, J. Amer. chem. Soc. 55, 1233 (1933).
- [2] S. M. McElvain & J. F. Voza, J. Amer. chem. Soc. 71, 896 (1949).
- [3] U. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon & S. Sternhell, Tetrahedron 25, 691 (1969).