

Wir danken den Herren *K. Alt*, Dres. *H. Sauter* und *H. Wagner* für die Elementar- und Instrumentalanalysen, welche in den physikalischen und mikroanalytischen Laboratorien der CIBA-GEIGY AG durchgeführt worden sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. Schetty*, *Helv.* **53**, 1437 (1970).
 [2] *G. Schetty* & *E. Steiner*, *Helv.* **55**, 1509 (1972).
 [3] *G. Schetty*, *Chimia* **18**, 244 (1964).
 [4] *G. Schetty*, *Helv.* **46**, 1132 (1963).
 [5] *G. Schetty*, *Helv.* **47**, 921 (1964).
 [6] *E. Noetting*, *B.* **23**, 3669 (1890).
 [7] *Houben-Weyl*, **10/3**, S. 450 (1965).

29. Elektrophile und nucleophile Substitution partiell hydrierter Nicotinsäure-Derivate¹⁾

11. Mitt. über synthetische Indol-Verbindungen [1]

von **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *SANDOZ AG*, Basel

(20. X. 72)

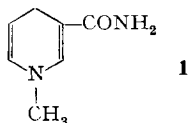
Summary. 1-Methyl-1,4-dihydronicotinamide (**1**)²⁾ reacts with gramines to the corresponding 1-methyl-5-skatyl-1,4-dihydronicotinamides (**3**), the structures of which have been proved by conversion of **6**, a homologue of **3**, into dimethyl pyridine-3,5-dicarboxylate (**11**). Palladium/H₂ reduces **3** to the 1,4,5,6-tetrahydronicotinamides **12**, which are hydrogenated with platinum/H₂ to a mixture of the diastereomeric 1-methyl-5-skatyl-nipecotinamides **14** and **15**. Alkaline hydrolysis converts the *trans*-amide **15** to the *cis*-carboxylic acid **16**. Enamine alkylation of **1** with benzylbromide and subsequent catalytic reduction leads in low yield to 5-benzyl-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydronicotinamide (**18**). 1-Substituted 1,4,5,6-tetrahydronicotinic acid derivatives **19** are alkylated by strong electrophilic halides to iminium salts **20**, which, after catalytic reduction, form 3,3-disubstituted piperidines **21** generally in high yield. The factors influencing the enamine alkylation are discussed. The addition of nucleophiles to iminium salts **20** has been studied. Thus, the 1-methyl-hexahydro-2*H*-pyrrolo[3.4-*b*]pyridines **32** and **33** were prepared by treatment of **20** with cyanide, followed by reduction with LiAlH₄ in the case of **33**. Intramolecular addition of nucleophiles onto **20** formed the pyrido[2.3-*a*]carbazole **35**, the indolo[2.3-*a*]quinolizines **37** and the benzopyrano[2.3-*b*]pyridines **43**, **44** and **46**. It has been shown that in the iminium salts **20** the group X can eliminate either, if X = CONH₂, by a fragmentation mechanism or, if X = CN, by nucleophilic attack.

1. Alkylierung von 1-Methyl-1,4-dihydronicotinsäureamid. – Vom Jahr 1936 an begannen sich zuerst *Karrer* und Mitarbeiter [2] und später auch andere Arbeitsgruppen [3] [4] mit der Reduktion von quaternisierten Nicotinsäurederivaten mit

1) Am 14. Oktober 1972 in Luzern vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft.

2) Nach IUPAC-Regel C16.33 ist anscheinend auch die Nomenklatur 1,4-Dihydro-1-methylnicotinamid zulässig, in welcher der Präfix «hydro» wie ein Substituent betrachtet und alphabetisch geordnet wird; diese Anschauung wurde von den Chem. Abstr. übernommen. Die Redaktion der *Helv.* zieht vor, «hydro» nicht als «Substituent», sondern als «addierten Wasserstoff» zu betrachten, der den Grundkörper verändert. Diese Angabe wird deshalb direkt zum Namen des betreffenden Grundkörpers gestellt. *Red.*

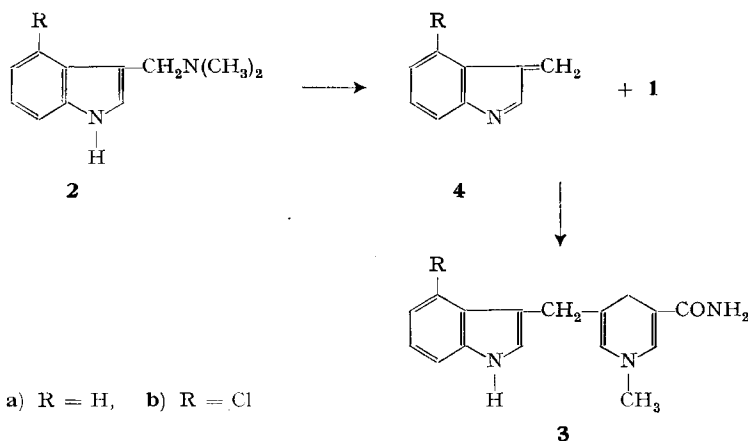
Dithionit als Modellversuche zum Verständnis der enzymatischen Reduktion von DPN (wasserstoffübertragendes Coferment) [5] zu befassen. Die Reduktionsprodukte wurden anfänglich als 1,6-Dihydroverbindungen angesprochen [2]; eingehende Untersuchung ihrer chemischen und spektralen Eigenschaften zeigten aber später, dass es sich dabei tatsächlich um 1,4-Dihydroderivate handelt [4] [6]. Das nach dem Verfahren von *Karrer* sehr leicht zugängliche 1-Methyl-1,4-dihydronicotinsäureamid (**1**)



enthält eine Enamin- und eine vinyloge Harnstoffgruppierung. Trotz dieser Polyfunktionalität und der hohen Reaktionsfähigkeit von **1** finden sich in der Literatur überraschenderweise sozusagen keine Angaben über den Einsatz von 1,4-Dihydropyridinen als Enamine. *Schenker & Druey* [7], die sich u. a. mit der nucleophilen Substitution von 3-Cyan-1-methyl-1,6-dihydropyridin befasst haben [8], kamen auf Grund spektraler Vergleiche zum Schluss, dass 3-Cyan-1-methyl-1,4-dihydropyridin in Stellung 5 protoniert wird. Theoretisch sollte also auch elektrophile Substitution dieser Stellung realisierbar sein. Andererseits halten *Sulzbach & Iqbal* [9] noch in allerjüngster Zeit fest, dass 1,4-Dihydropyridine «keine Neigung zeigen, die für Enamine typischen Reaktionen einzugehen». Kürzlich haben nun aber *Acheson & Wright* [10] bekanntgegeben, dass sich **1** nach Art eines Enamins mit der 5,6-Doppelbindung an Acetylendicarbonsäureester addieren lässt. Unsere nachstehend beschriebenen Versuche zeigen, dass **1** mit gewissen Alkylierungsmitteln auch in 5-Stellung alkyliert werden kann.

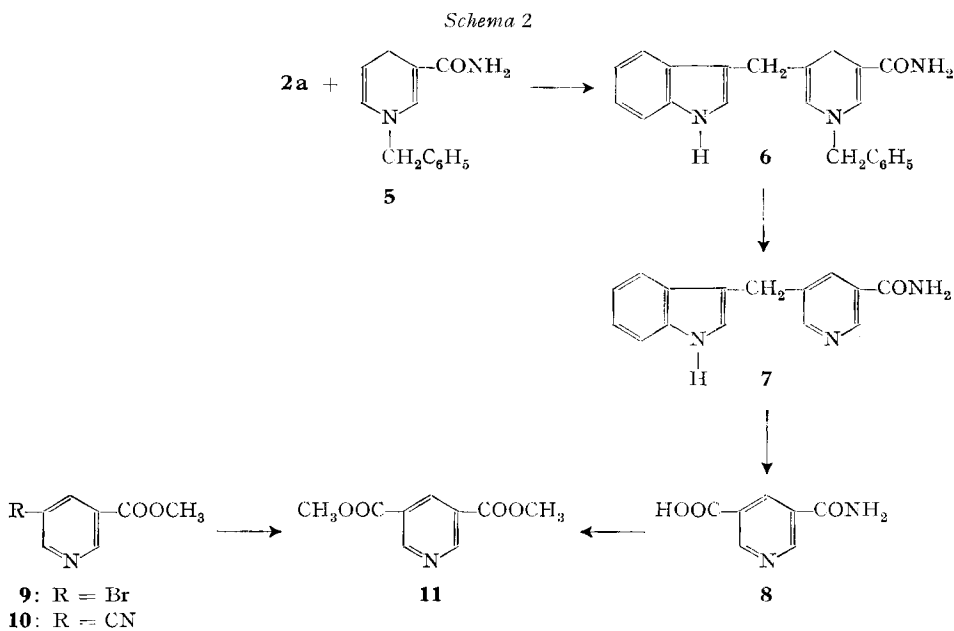
Erwärmt man Gramine **2** wie im experimentellen Teil beschrieben mit **1**, stellt man nach kurzer Zeit intensive Dimethylamin-Entwicklung fest. Durch Chromatographie des Rohproduktes lassen sich jeweils etwa 30% eines gelben Kristallisats abtrennen. NMR.-Spektrum und der Verlauf der nachstehend beschriebenen Reaktionen zeigen, dass den Kondensationsprodukten Struktur **3** zukommen muss. Man

Schema 1



wird annehmen dürfen, dass **2** unter den Reaktionsbedingungen primär in bekannter Weise in 3-Methylenindolenin **4** übergeht, worauf *Michael*-Addition von **1** erfolgt (Schema 1).

Dass der Skatylrest tatsächlich mit der 5-Stellung des Nicotinsäurebausteins verknüpft ist, lässt sich vorerst durch folgenden Versuch zeigen (Schema 2): Das durch Kondensation von **5** mit **2a** gewonnene **6** wurde mit Palladium und Wasserstoff entbenzyliert und die Debenzylverbindung anschliessend katalytisch zu **7** dehydriert. In etwas kleinerer Ausbeute war **7** auch direkt aus **6** durch pyrolytische Abspaltung von Toluol zugänglich. **7** lieferte bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat ein Pyridindicarbonsäuremonoamid (**8**), das in den Dimethylester übergeführt wurde. Dieser erwies sich als identisch mit dem aus 5-Bromnicotinsäure-methylester **9** [11] *via* Nitril **10** hergestellten Dimethylester. Dem Abbauprodukt von **6** kommt also Formel **11** zu [12].



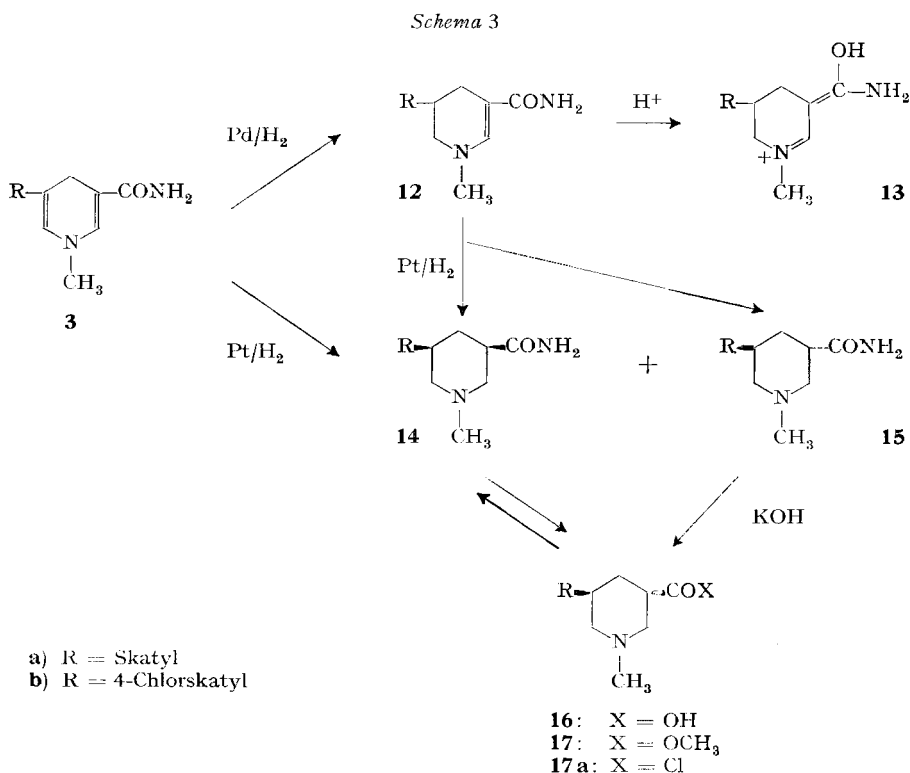
Die gelben, kristallinen Kondensationsprodukte **3** und **6** zeigen im UV.-Spektrum das für das chromophore System von **1** charakteristische Maximum bei 359 nm. Ein zweites Maximum bei 281 nm dürfte von der Indol-Absorption stammen. Die Verbindungen sind nicht basisch und selbst energische Behandlung mit Alkalien verseift die Carboxamidogruppe nicht. Beides ist wohl darauf zurückzuführen, dass diese zusammen mit Doppelbindung und Ringstickstoff eine vinyloge Harnstoffgruppierung bildet.

In **3a** und **3b** lässt sich mit Palladium/Wasserstoff eine Doppelbindung selektiv absättigen. Die Dihydroverbindungen sind ebenfalls alkalisch nicht verseifbar. Die UV.-Spektren zeigen ein hohes Maximum bei 293 nm, das die Indol-Absorption zudeckt, und das als charakteristisch für die Gruppierung N-C-CH-CO angesehen wird [13]. Mit überschüssiger konzentrierter Salzsäure bilden die Verbindungen un-

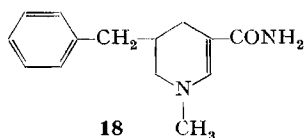
stabile Hydrochloride, die beim Erhitzen im Hochvakuum Chlorwasserstoff verlieren und beim Auflösen in Wasser vollständig dissoziieren. Die protonierten Dihydroverbindungen absorbieren im UV. bei 310 nm (Methanol/Salzsäure) und geben sich damit als Iminiumsalze der Formel **13** zu erkennen. Durch diese Befunde scheint Struktur **12** für die Dihydroverbindungen sichergestellt.

Durch Platin/Wasserstoff werden sowohl **3** wie **12** in ein 1:1-Gemisch zweier epimerer Tetrahydroverbindungen **14** und **15** übergeführt. Alkali verseift sowohl **14** wie **15** zu ein und derselben Carbonsäure **16**. Das Spinsystem des NMR.-Spektrums ihres Methylrestes **17** bestätigt, dass der Skatylrest die 5-Stellung von **1** besetzt, und zeigt, dass in **17** die beiden Substituenten erwartungsgemäss *cis*-diäquatorial angeordnet sind. Behandlung des Säurechlorids **17a** mit Ammoniak führt ausschliesslich zum *cis*-Amid **14** zurück. Durch die beschriebene Reaktionsfolge ist also eine stereospezifische Einführung eines Skatylrestes in die Stellung 5 des Nipecotinsäurerings gelungen.

Auch die katalytische Hydrierung der Iminiumsalze **13** verläuft nicht stereospezifisch, sondern führt zu einem 3:4-Gemisch von **14** und **15** (Schema 3).

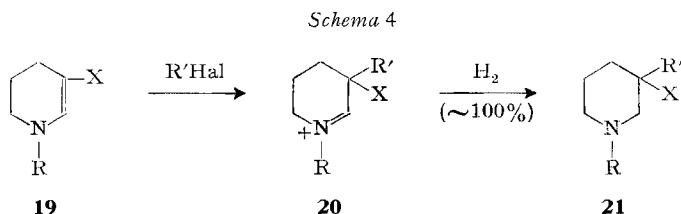


In sehr schlechter Ausbeute kann die 5-Stellung von **1** auch mit Benzylbromid alkyliert werden. Nach Reduktion des Reaktionsgemisches liessen sich ca. 10% der Verbindung **18** isolieren.



2. Elektrophile und nucleophile Substitution von 1-substituierten 1,4,5,6-Tetrahydronicotinsäure-Derivaten. – Vor einigen Jahren hat *Wenkert* ein brauchbares Verfahren zur Herstellung von Verbindungen des Typs **19** beschrieben [14] (vgl. auch *Karrer* [15]). Während die säurekatalysierte Addition von Nucleophilen an die 2-Stellung von **19** intensiv bearbeitet worden ist ([14 a], vgl. auch [16]) und durch *Wenkert* und Mitarbeiter zu einem wertvollen Zugang zu Indolo[2,3-*a*]chinolizidinen entwickelt wurde (Zusammenfassung siehe [17]), scheint über Versuche zur elektrophilen Alkylierung von **19** bisher nichts bekanntgeworden zu sein. Der Enamin-Charakter von **19** zeigt sich jedoch darin, dass Verbindungen dieses Typs an Acetylendicarbonsäureester addiert werden können [10].

Die benötigten Verbindungen **19** stellten wir teils nach dem Verfahren von *Wenkert* [14], teils durch partielle Reduktion von entsprechend substituierten 1,4-Dihydropyridinen, z. B. von **1**, her und erhitzen sie dann mit verschiedenen Halogeniden. Das Reaktionsgemisch wurde jeweils zwischen Äther und Wasser ausgeschüttelt und die wässrige Phase, die die sehr reaktionsfähigen Iminiumsalze **20** enthielt, sofort katalytisch hydriert (Schema 4). Die Ausbeuten an **21** (s. Tabelle) schwanken stark in Abhängigkeit von R, R' und X.

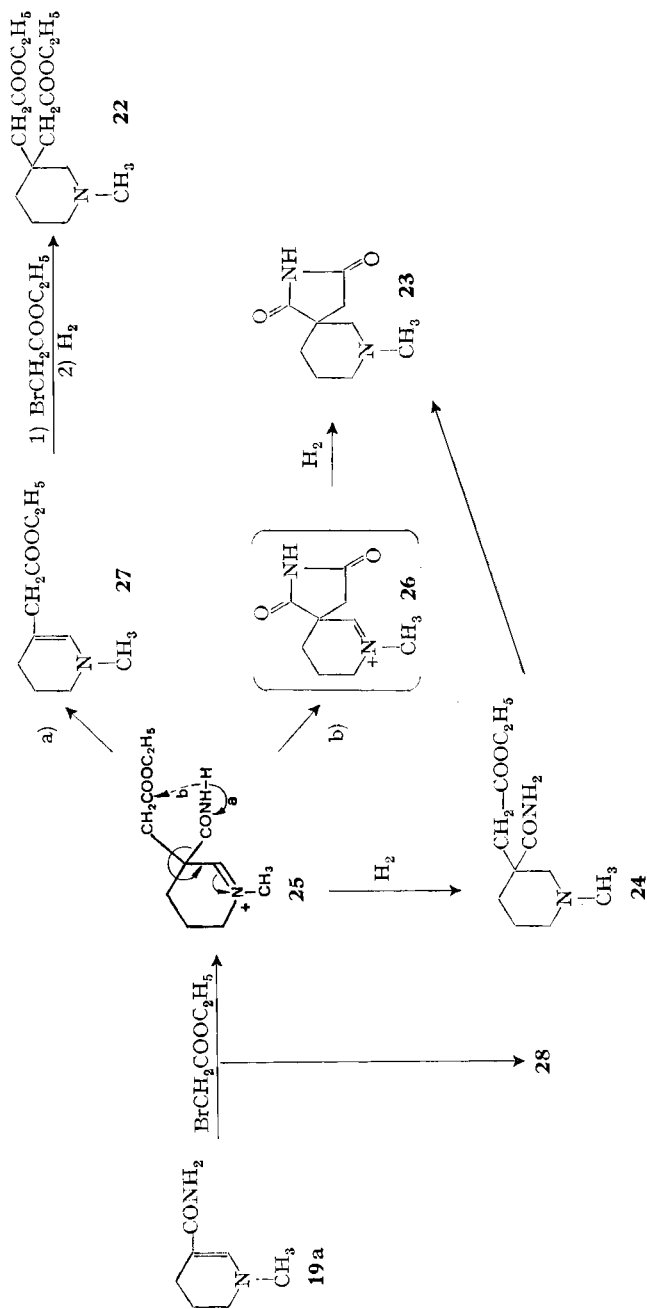


Ausbeuten an Verbindungen 21 aus 19 über 20 nach Schema 4

Vers. Nr.	R	X	R' Hal	Reaktionsprodukt (Ausbeute)
1	19a CH ₃	CONH ₂	Benzylbromid	21a > 70
2	19b CH ₃	CN	Benzylbromid	21b 75
3	19c CH ₃	COOCH ₃	Benzylbromid	21c 16
4	19a CH ₃	CONH ₂	Methyljodid	21d 10
5	19d Benzyl	CONH ₂	Methyljodid	21e > 50
6	19e CH ₃	COCH ₃	Benzylbromid	21f 57
7	19a CH ₃	CONH ₂	BrCH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	21g 0

C-Alkylierung von Enaminen verläuft nur glatt mit stark elektrophilen Halogeniden, wie Allyl- und Benzylhalogeniden und α -Halogenestern und -nitrilen; mit aliphatischen, nichtaktivierten Halogeniden erfolgt bevorzugt N-Alkylierung (vgl. *Stork* und Mitarb. [18] und dort zitierte Literatur). Auch wir erzielten mit Methyljodid

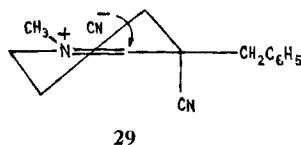
Scheme 5



sehr viel schlechtere Ausbeuten an **21** als mit Benzylbromid (Versuche 1 und 4); mit β -Brompropionsäure-äthylester (Vers. 7) und *n*-Butylbromid erhielten wir keine Produkte des Typs **21**, aus Versuch 7 hingegen in 30proz. Ausbeute eine Verbindung, bei der es sich nach Analyse und NMR.-Spektrum um das entsprechende am heterocyclischen N quaternisierte **19** handeln dürfte. Ein Vergleich der Ausbeuten aus den Versuchen 1, 4 und 5 deutet andererseits darauf hin, dass es mindestens zum Teil von sterischen Faktoren abhängt, ob das Elektrophil R' die 1- oder die 3-Stellung von **19** angreift³⁾. Dagegen scheint kein Zusammenhang zwischen Ausbeuten an **21** und dem Grad der Elektronegativität der Gruppe X in **19** zu bestehen (Versuche 1, 2, 3 und 6).

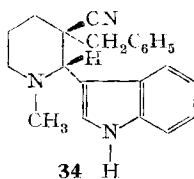
Aus den Umsetzungsprodukten von **19a** mit Bromessigsäure-äthylester isolierten wir nach Hydrierung neben dem erwarteten **24** dessen Cyclisierungsprodukt **23** und ausserdem in ca. 1proz. Ausbeute **22**, dessen Bildung nach dem in Schema 5 skizzierten Mechanismus verständlich ist. **24** cyclisiert sich schon bei Raumtemperatur langsam zu **23**. Die Ausbeute beider Verbindungen zusammen erreichte nur 14%. Über Struktur und Chemie des in 29proz. Ausbeute erhaltenen Hauptproduktes **28** werden wir in einer folgenden Mitteilung berichten.

Iminium-Salze des Typus **20** sind ausserordentlich reaktionsfähig gegenüber Nucleophilen. **20b** liefert mit wässriger Natriumcyanid-Lösung ein 4:1-Gemisch zweier Dinitrile. Deren NMR.-Spektren erlauben keine Aussage über die Stereochemie der beiden Diastereomeren. Da uns aber vernünftig erscheint, im Ausgangsmaterial die Konformation **29** mit äquatorialer Benzyl- und axialer CN-Gruppe als bevorzugt zu betrachten, weisen wir dem Hauptprodukt die *trans*-Struktur **30** zu.



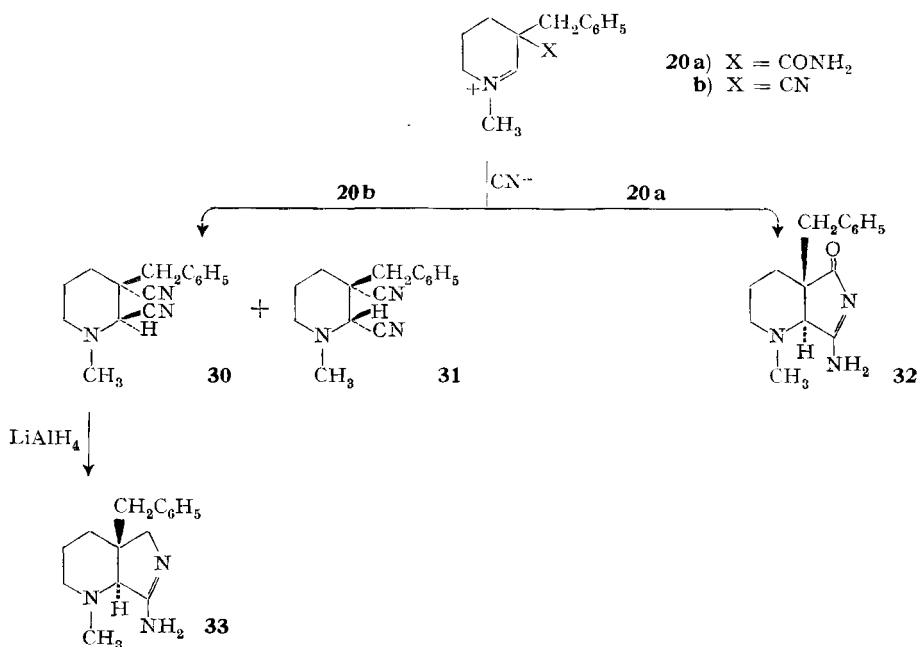
Aus der analogen Reaktion mit **20a** wurde nur 1 Produkt isoliert. Da sein IR.-Spektrum keine CN-Bande aufweist, kommt ihm die cyclisierte Struktur **32** zu. In **30** und **31** ist die 3-CN-Gruppe sehr leicht, die 2-CN-Gruppe dagegen schwer mit LiAlH₄ reduzierbar. Reduktion von **30** unter milden Bedingungen lieferte 60% des Cyclisierungsproduktes **33** (Schema 6).

Addition von Indol an **20b** verläuft stereospezifisch. Dem Reaktionsprodukt weisen wir auf Grund der soeben diskutierten Modellbetrachtung Struktur **34** zu.



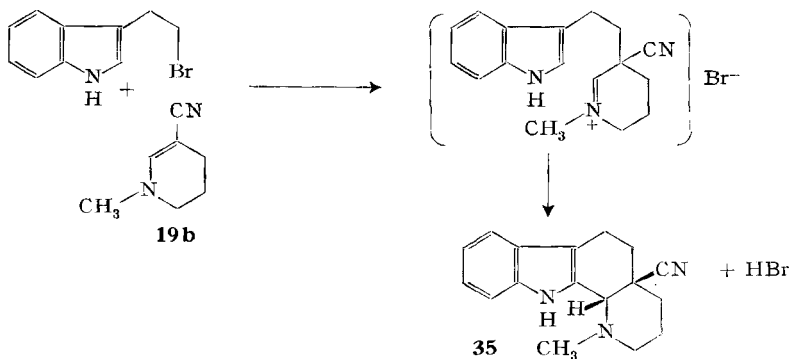
³⁾ Über den Einfluss der sterischen Belastung des Stickstoffs auf den Verlauf der Enamin-Alkylierung s. a. [19].

Schema 6

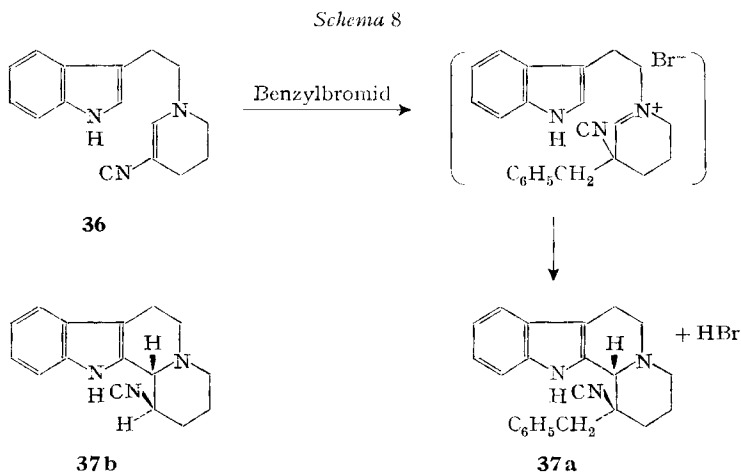


Beispiele intramolekularer Additionen des Indol-Nucleophils an Iminium-Salze des Typs **20** sind in den Schemata 7 und 8 skizziert: aus der Umsetzung von **19b** mit Tryptophylbromid resultiert in ca. 30proz. Ausbeute das Pyrido[2,3-*a*]carbazol-Derivat **35**. Eine Modellbetrachtung lehrt, dass dieser Ringschluss nur zu *cis*-Ringverknüpfung führen kann (Schema 7). Umsetzung von **35** mit Benzylbromid führt nur in kleiner Ausbeute, aber stereospezifisch zur Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Verbindung **37a**; analog wie bei **34** halten wir auch bei **37a** die gezeichnete Stereochemie – *trans*-Anordnung von CN und Indolyl-2 – für die wahrscheinlichere. Das daneben isolierte **37b** verdankt seine Entstehung der Protonierung von **36** durch einen Teil des entbundenen HBr und Cyclisierung des gebildeten Iminium-Salzes. Die Anwesen-

Schema 7



heit einer *Bohlmann*-Bande im IR.-Spektrum zeigt, dass es sich um ein Derivat des *trans*-Chinolizidins handelt; nach NMR.-Spektrum stehen H(1) und H(12b) *trans* zueinander. Unter den im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen werden ausserdem noch ca. 20% eines Brombenzylats von **37b** isoliert (Schema 8).

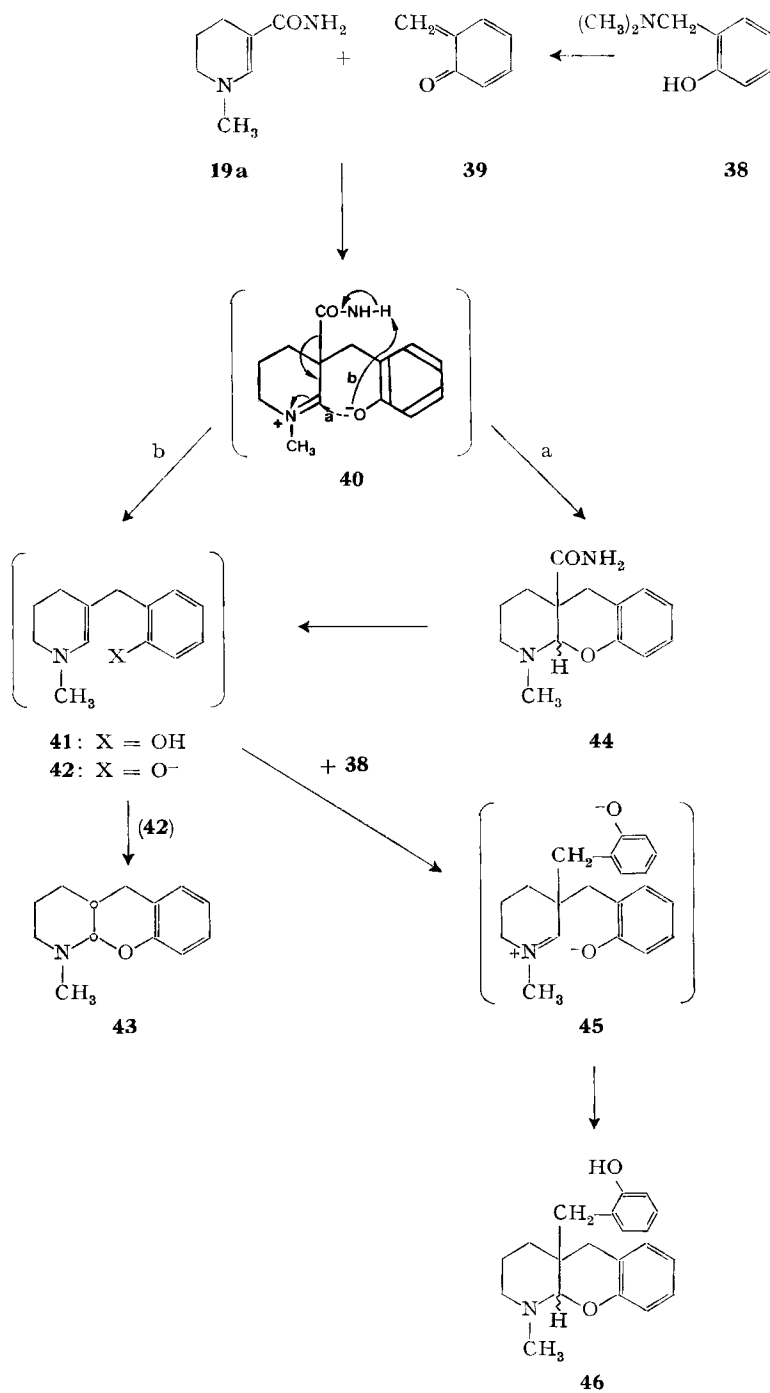


Einen komplexen Verlauf nimmt die Umsetzung von **19a** mit der *Mannich*-Base **38** (Schema 9). Nach Erhitzen eines Gemisches der Reaktionspartner auf 150° isoliert man 25% **43**, 18% **44** und 2,5% **46**. Alle drei Cyclisierungen verlaufen stereospezifisch, Epimere liegen höchstens in Spuren vor. Die Analyse der NMR.-Spektren der drei Verbindungen erlaubt jedoch nur bei **43** sichere Zuordnung der *cis*-Verknüpfung. Die Stereochemie von **44** und **46** bleibt offen. Aus ihr sind somit auch keine Rückschlüsse auf den Cyclisierungsmechanismus möglich. Für die Bildung von **44** könnte formal eine synchrone $2\pi + 4\pi$ -Cycloaddition in Betracht gezogen werden. Plausibler erscheint jedoch, für alle drei Verbindungen ein gemeinsames Zwischenprodukt der Formel **40** zu postulieren. Dieses kann einerseits nach Weg a zu **44** cyclisieren. Andererseits kann das Phenolat-Ion von **40** nach Weg b ein Proton der Säureamidgruppe abstrahieren, worauf sich unter Elimination der Seitenkette als Cyansäure (vgl. [10]) das hypothetische Zwischenprodukt **41** bildet; dieses kann einerseits als Ringtautomer **43** isoliert werden, wird aber andererseits auch mit überschüssigem **38** zu **45** alkyliert, das durch Cyclisierung und Protonierung in **46** übergeht.

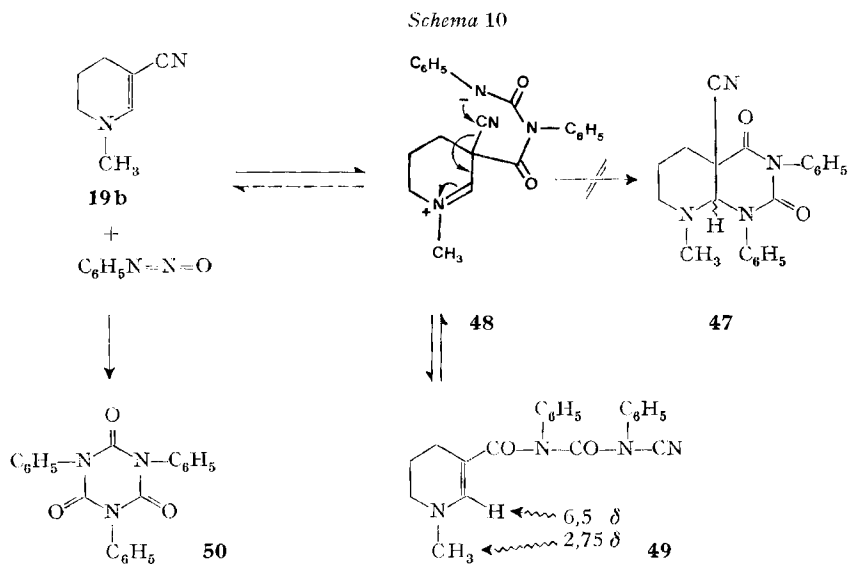
Erhitzt man **44** mit überschüssigem **38**, so bildet sich **46** neben einer Spur **43**. Dieser Befund spricht dagegen, dass **44** Zwischenprodukt bei der Bildung von **43** ist. Dagegen kann **46** sowohl auf dem direkten Weg $40 \rightarrow 41$ wie auch über das Zwischenprodukt **44** entstanden sein.

In den Schemata 5 und 9 sind Reaktionsfolgen skizziert, in deren Verlauf aus einem Iminium-Salz des Typs **20** eine Säureamidgruppe X durch Fragmentierung eliminiert wird (vgl. [10]). Das folgende Beispiel der Umsetzung von **19b** mit Phenylisocyanat zeigt, dass auch nichtfragmentierbare elektronegative Gruppen X in **20** Ursache unerwarteter Reaktionsprodukte sein können: In Analogie zum Verlauf, den diese Reaktion mit normalen Enaminen nimmt, sollte man ein β -Lactam [20]

Schema 9

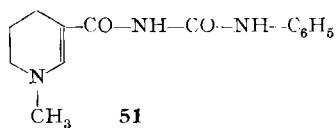


oder **47** [21] erwarten. Erwärmt man **19b** mit Überschuss Phenylisocyanat, so bildete sich in 55% Ausbeute eine Verbindung, deren Analyse auf ein Additionsprodukt von 2 Mol. Isocyanat an 1 Mol. **19b** hindeutete. Das NMR.-Spektrum (CDCl_3) zeigte u. a. Signale bei 6,5 δ (Singulett, 1 H) und 2,75 δ (Singulett, N- CH_3). Diese chemischen Verschiebungen waren mit der zuerst in Betracht gezogenen Struktur **47** unvereinbar. Unerklärlich blieb vorerst auch, dass das Massenspektrum ein Signal bei 357 zeigte (MG. von **47** = 360). Schliesslich sprach auch die ungewöhnliche Intensität der CN-Bande im IR.-Spektrum und ihre Lage bei nur 2180 cm^{-1} (CH_2Cl_2) gegen Bindung dieser Gruppe an ein gesättigtes C-Atom. Die Widersprüche lösen sich, wenn man den in Schema 10 skizzierten Reaktionsverlauf annimmt: Addition



von 2 Mol Phenylisocyanat an 1 Mol **19b** führt zum hypothetischen Zwitterion **48**, das unter Ablösung der CN-Gruppe vom Piperidinring **49** liefert. **49** ist thermisch instabil; schon beim Erwärmen auf 100° zerfällt es langsam in **19b** und Phenylisocyanat, dessen Trimeres **50** [22] der Masse 357 im Massenspektrum als schwerstes Teilchen beobachtet wird. Mit Struktur **49** ist auch die UV.-Absorption der Verbindung ($\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ nm}$, Methanol) gut vereinbar.

Die Reaktion von **19a** mit Phenylisocyanat verlief anders: Es reagierte ausschliesslich die Säureamid-Gruppe unter Bildung des acylierten Phenylharnstoffs **51**.



In der vorgeschlagenen Reaktion $\text{48} \rightarrow \text{49}$ verhält sich die Nitril-Gruppe formal wie ein CN^+ -Kation. Es wäre dies also ein Fall von Polaritäten-Umkehr.

Experimenteller Teil

NMR.-Spektren sind, wo nichts anderes angegeben, auf einem 60-MHz-Gerät aufgenommen. Chemische Verschiebungen in δ -Skala. Bezugssignal Tetramethylsilan, $\delta_{\text{TMS}} = 0$. Anordnung der Daten: δ -Wert (Anzahl H), Signalform; (Zuordnung).

Meinen Mitarbeitern *Felix Kohler* und *Elisabeth Bruck* danke ich für ausserordentlich geschickte experimentelle Durchführung dieser Arbeit.

1. *5-(4-Chlor-3-indolylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydronicotinsäureamid (3b)*. Ein Gemisch von 3 g 1-Methyl-1,4-dihydronicotinsäureamid (**1**) [23], 1,14 g 4-Chlorgramin und 5 ml N-Methylpyrrolidon erhitzte man 17 Std. unter Stickstoff auf 85°, schüttelte dann mehrmals zwischen Chloroform und gesättigter Kochsalzlösung aus, und chromatographierte das durch Verdampfen der getrockneten Chloroformlösung gewonnene Rohprodukt an 30 g Aluminiumoxid. Dabei wurden zuerst mit Chloroform N-Methylpyrrolidon und Ausgangsmaterial und dann mit Chloroform + 5–10% Methanol die Titelverbindung eluiert. Aus Chloroform bräunlichgelbe Prismen, Smp. 180–183°. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (301,8). UV.-Spektrum: λ_{max} 359 (3,81), 281 (3,86) und 221 nm (4,57) (Methanol).

In analoger Weise hergestellt: 5-(3-Indolylmethyl)-1-methyl-1,4-dihydronicotinsäureamid (**3a**): Aus Benzol gelbe Prismen, Smp. 127–129°. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (267,3).

2. *5-(3-Indolylmethyl)-nicotinsäureamid (7)*. Ein Gemisch von 3,1 g 1-Benzyl-1,4-dihydronicotinsäureamid **5** [24], 0,88 g Gramin und 10 ml Benzol wurde 48 Std. unter Stickstoff auf 95° erwärmt, und wie in Abschnitt 1. beschrieben aufgearbeitet. Es resultierten 0,9 g 1-Benzyl-1,4-dihydro-5-(3-indolylmethyl)-nicotinsäureamid **6** als amorpher brauner Schaum. Eine Lösung von 3 g dieses Materials in 20 ml Methanol hydrierte man mit 500 mg Pd-Mohr bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme, filtrierte, verdampfte das Filtrat zur Trockne und erhitzte den Rückstand mit 1,5 g Pd-Mohr 15 Min. im Stickstoffstrom auf 200–205°, wobei sich unter Aufschäumen eine glasige Masse bildete. Diese wurde nach Abtrennung vom Katalysator an 60 g Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Chloroform + 5% Äthanol ca. 1 g **7** ins Filtrat gewaschen wurden. Smp. 206° (Chloroform). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (251,3).

3. *5-Methoxycarbonyl-nicotinsäure-methylester⁴⁾ (11)*. a) Aus (**7**): Zu einer siedenden Lösung von 0,75 g **7** in 1,2 l Wasser tropfte man eine Lösung von 3 g Kaliumpermanganat in 600 ml Wasser, filtrierte nach 15 Std. Stehen bei Raumtemperatur und verdampfte das Filtrat zu Trockne. Den Rückstand erhitzte man mit 5 ml 1 N KOH in 50proz. Methanol 14 Std. unter Rückfluss, und dampfte dann nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure ein. Die Lösung des Rückstandes in Methanol wurde mit Diazomethan verestert, das rohe **11** an Aluminiumoxid mit Benzol chromatographiert und im Hochvakuum bei 60° sublimiert. 70 mg kristallines Sublimat. Smp. 81–82°. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ (195,2).

b) Aus *5-Brom-nicotinsäure-äthylester* [11] (**9**): Eine innige Mischung von 2 g **9** und 2 g $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ erhitzte man 2 Min. auf 240° und destillierte dann das gebildete **10** im Hochvakuum. Man erhielt 700 mg Destillat, das nach Kristallisation aus Chloroform/Petroläther im Hochvakuum sublimiert wurde. Smp. 87–88°. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (176,2). 300 mg dieses Materials verseifte man mittels KOH und veresterte die Dicarbonsäure mit Diazomethan, was 110 mg Dicarbonsäure-dimethylester ergab, die mit dem nach Abschnitt 3a) hergestellten **11** identisch waren. Smp. nach Literatur [12]: 84–85°.

4. *5-(4-Chlor-3-indolylmethyl)-1,4,5,6-tetrahydronicotinsäureamid (12) und sein Hydrochlorid 13-Cl*. Eine Lösung von 0,5 g **3b** in 20 ml Methanol hydrierte man mit 0,25 g Pd-Katalysator (5proz. auf Alox) bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu. Wasserstoff. Das rohe **12** liess sich nicht kristallisieren war aber dünnschichtchromatographisch fast rein. UV.-Spektrum (Methanol): λ_{max} (log ϵ) 293 (4,34), 223 (4,55). Es wurde wie folgt in das Hydrochlorid **13-Cl** übergeführt: eine Lösung von 100 mg **12** in 1,25 ml Methanol versetzte man mit 0,25 ml 2 N HCl und gab Äther zu bis zur beginnenden Trübung. Bei –10° Kristallisation farbloser Prismen, deren Smp. von der Aufheizgeschwindigkeit abhängt: 87–93° bei schnellem Aufheizen; Sintern ab 135° und Aufschäumen bei langsamem Aufheizen. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ (303,8). UV.-Spektrum (Methanol/HCl): λ_{max} 310 (4,38) und 222 nm (4,50).

5. *cis- und trans-5-(4-Chlor-3-indolylmethyl)-1-methyl-nicotinsäureamid (14) und (15)*. Eine Lösung von 0,5 g **3b** in 25 ml Methanol hydrierte man mit 0,25 g PtO_2 . Aufnahme 2 Mol-Äqu.

⁴⁾ in der Literatur auch *Dinicotinsäuredimethylester* benannt.

Wasserstoff. Bei der Chromatographie des Gemisches der Hydrierungsprodukte an Alox mit Methylenchlorid wurden zuerst ca. 250 mg *trans*-Verbindung **15** und dann 200 mg *cis*-Verbindung **14** eluiert.

15: Smp. 221–223° (Methanol/Äther). $C_{16}H_{20}ClN_3O$ (305,8).

14: Base nicht kristallin. Hydrogenoxalat: Smp. 155–165° (Aceton/Äther).

6. *cis*-5-(4-Chlor-3-indolylmethyl)-1-methyl-nipecotinsäure (**16**). a) Aus **14**: Eine Lösung von 215 mg **14** in 8 ml Äthanol erhitze man mit 5 ml 45% KOH/Wasser 6 Std. unter Rückfluss. Nach Vertreiben des Äthanol dekantierte man die wässrige Lösung vom braunen dickflüssigen Öl ab, löste dieses in 4 ml Wasser und fällte **16** durch Ansäuern mit 0,25 ml Essigsäure aus. Smp. 291–293°. $C_{16}H_{19}ClN_2O_2$ (306,8).

b) Aus **15**: wie unter 6. a) beschrieben. Smp. 287–290°. IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit denjenigen der nach 6. a) erhaltenen Säure.

7. *cis*-5-(4-Chlor-3-indolylmethyl)-1-methyl-nipecotinsäure-methylester (**17**). Durch Veresterung von **16** mit Diazomethan in Methanol/Aceton. Smp. 165–166° (Benzol/Petroläther). $C_{17}H_{21}ClN_2O_2$ (320,8). NMR.-Spektrum: Bei 1,1 δ 1 H als Quadruplett ($J_1 \approx J_2 \approx J_3 = 12$ –13 Hz). Es sind demnach drei koppelnde Protonen vorhanden: zwei vicinal-antiperiplanare und ein geminales. Eine solche Anordnung der mit dem Proton bei 1,1 δ koppelnden Partner ist im Piperidinring von **17** nur möglich, wenn es sich beim Signal bei 1,1 δ um $H_{(4)ax}$ handelt und beide Substituenten äquatorial stehen. Die diäquatoriale Lage der Substituenten ist auch an den Signalen von $H_{(2)ax}$ und $H_{(6)ax}$ ersichtlich: Diese Protonen erscheinen bei 2,0, resp. bei 1,65 δ als Triplette ($J \approx 11$ Hz), haben also keine äquatorialen Nachbarprotonen (100 MHz, in $CDCl_3$).

8. 5-Benzyl-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydronicotinsäureamid (**18**). 2 g **1** erhitze man mit 8 ml Benzylbromid 1 Std. auf 70°, und trenne dann das Iminiumbromid vom Ausgangsmaterial durch Verreiben des Gemisches mit viel Äther ab. Eine Lösung von 2 g dieses Iminiumbromids in 50 ml Methanol hydrierte man mit 1 g Pd-Katalysator (5proz. auf Alox) bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu. Wasserstoff, filtrierte dann die Lösung und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde zwischen Sodalösung und Methylenchlorid ausgeschüttelt und das durch Vertreiben des letzteren gewonnene Produkt an 30 g Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 2% Methanol 230 mg **18** ins Filtrat gewaschen wurden. Smp. 116–119° (Essigester/Äther). $C_{14}H_{18}N_2O$ (230,3).

9. 3-Benzyl-1-methyl-nipecotinsäurenitril (**21 b**). 5 g **19 b** [14a] und 20 ml Benzylbromid erhitze man 9 Std. auf 80°. Die zuerst gebildete klare orangefarbene Lösung begann nach 5–6 Std. zu kristallisieren. Nach Verreiben mit viel Äther liessen sich 12,1 g Iminiumsalz **20 b** als hygroskopisches Kristallisat abtrennen. Man löste es in 150 ml Methanol und hydrierte mit 6 g Pd-Katalysator (5proz. auf Alox), wobei 1 Mol-Äqu. Wasserstoff verbraucht wurde. Nach Filtration wurde abgedampft und der Rückstand zwischen Sodalösung und Methylenchlorid ausgeschüttelt. Chromatographie des Rohprodukts an 210 g Kieselgel lieferte 6,6 g **21 b** (eluiert mit Methylenchlorid + 1% Methanol). $C_{14}H_{18}N_2$ (214,3). IR.-Spektrum (Nujol): schwache CN-Bande bei 2230 cm^{-1} . Hydrogenmaleinat: Smp. 182–184° (Methanol/Äther).

Analog wurden hergestellt: 3-Benzyl-1-methyl-nipecotinsäureamid (**21 a**): Smp. 123–125° (Äther) $C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3).

3-Benzyl-1-methyl-nipecotinsäure-methylester (**21 c**): amorph. $C_{15}H_{21}NO_2$ (247,3).

1,3-Dimethyl-nipecotinsäureamid (**21 d**): $C_8H_{16}N_2O$ (156,2). Hydrogenmaleinat: Smp. 138–140° (Aceton).

1-Benzyl-3-methyl-nipecotinsäureamid (**21 e**): $C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3). Smp. 123–125° (Aceton).

3-Acetyl-3-benzyl-1-methyl-piperidin (**21 f**): $C_{15}H_{21}NO$ (231,3). Hydrogenmaleinat: Smp. 133–135° (Methanol/Äther).

10. Umsetzung von **19 a** mit Bromessigsäure-äthylester. 204 g **19 a** [14a] und 750 ml Bromessigsäure-äthylester erwärmte man im Bad von 90°. Nach 5 Min. bildete sich eine klare Lösung, aus der sich nach einigen weiteren Minuten eine schmierige Fällung ausschied. Nach 4 Std. wurde abgekühlt und mehrmals intensiv mit viel Äther verrieben. Das Ätherunlösliche trocknete man im Hochvakuum bei 60° (567 g), löste es in 2 l Wasser und schüttelte zwei Mal mit 1 l Äther aus. Die wässrige Phase teilte man in 2 Teile: 1/4 wurde zur Isolierung von **22** und **23** katalytisch hydriert (a); aus 3/4 wurde wie unter b) beschrieben **28** isoliert.

a) 1/4 der vorerwähnten wässrigen Lösung hydrierte man mit 1,5 g Platinoxid, wobei im Lauf von 40 Std. 8 l Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach Abtrennen des Katalysators stellte man sodaalkalisch und schüttelte mit Methylenchlorid aus: 37 g Öl, aus dem sich mit Methylenchlorid/Äther 6,9 g **28** vom Smp. 153–155° abtrennen liessen (vgl. 10. b). Die Mutterlauge chromatographierte man an 900 g Kieselgel. Dabei wurden mit Methylenchlorid + 1% Methanol 0,8 g **22** und mit Methylenchlorid + 2% Methanol 9,1 g **23** eluiert.

22: 3,3-Di-(äthoxycarbonylmethyl)-1-methyl-piperidin: Öl. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): breite Esterbande bei 1725 cm^{-1} , keine NH/OH-Banden. NMR.-Spektrum (CDCl_3): Signale von zwei Äthylester-Gruppen (1,24 ppm, 2 Triplett [6H]; 4,2 ppm, 2 Quadruplette [4H]). $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (271,4).

23: 1-Methyl-spiro[piperidin-3,3'-pyrrolidin]-2',5'-dion: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (182,2). Smp. 156–158° (Äther). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): Banden bei 1725 cm^{-1} (tief) und 1780 cm^{-1} (mittel), NH-Banden bei 3400 cm^{-1} (frei) und 3200 cm^{-1} (assoz.). NMR. Spektrum (CDCl_3 , A/100): 1,5–2,2 (5); 2,25 (3) s; AB-System bei 2,5, J 10 Hz; AB-System bei 2,75, J 18 Hz; 2,83 (1) m; 9,5 (1) s austauschbar.

b) 3/4 der vorerwähnten wässrigen Lösung wurden mit Soda alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die getrocknete organische Phase engte man zum Sirup ein. Nach Zusatz von Äther kristallisierten daraus 40 g **28**. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180,2). Smp. 151–153°. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): Banden bei 1620 und 1715 cm^{-1} . UV.-Spektrum: λ_{max} 226 (3,82) und 341 nm (4,73) (Methanol oder H_2O); 318,5 (4,58) (0,1 N HCl). NMR.-Spektrum (CDCl_3): 1,95 (2) m; 2,44 (2) t; 3,18 (3) s; 3,3 (2) t; 4,5 (2) s; 7,95 (1) s.

Aus der Mutterlauge wurden durch Chromatographie an 1 kg Kieselgel neben anderen, nicht identifizierten Produkten, mit Methylenchlorid + 2–5% Methanol weitere 10 g **28** gewonnen.

11. (2RS,3SR)-3-Benzyl-2,3-dicyan-1-methyl-piperidin (**30**) und (2RS,3RS)-3-Benzyl-2,3-dicyan-1-methyl-piperidin (**31**). 12,5 g des nach Abschnitt 9 hergestellten Iminiumsalzes **20b** trug man unter Rühren in eine Lösung von 53 g KCN in 500 ml Wasser ein, rührte $1\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur, dekantierte von der ausgeschiedenen Schmiere ab und schüttelte diese zwischen Wasser und Methylenchlorid aus. Beim Verdampfen der getrockneten organischen Phase verblieben 8,74 g Gemisch von **30** und **31**, die durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride getrennt werden konnten: Man löste 4,32 g des Gemisches in wenig Methanol und versetzte mit 25 ml 2N methanolischem Chlorwasserstoff. Beim Einengen im Vakuum kristallisierten 3,0 g Hydrochlorid von **30**. Smp. 168–171°. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (239,3 + HCl).

Aus der zum Sirup eingengten Mutterlauge kristallisierten nach Ätherzusatz 0,75 g Hydrochlorid von **31**, Smp. 149–152°. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (239,3 + HCl).

12. 7-Amino-4a-benzyl-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,7a-hexahydro-5H-pyrrolo-[3,4-b]pyridin-5-on (**32**). Eine Lösung von 50 g **20a** in 1,25 l Wasser versetzte man mit einer solchen von 210 g KCN in 750 ml Wasser, rührte 5 Std. bei Raumtemperatur und schüttelte zwischen Wasser und Methylenchlorid aus. Die getrocknete organische Phase wurde zum Sirup eingengt; dann wurde **32** durch Ätherzusatz zur Kristallisation gebracht. Smp. 166–168°. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (257,3). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): Banden bei 1620, 1650, 1680 und 1720 cm^{-1} . NH-Banden bei 3400 cm^{-1} (frei) und 3100 cm^{-1} (assoz.); keine CN-Bande zwischen 2000 und 2500 cm^{-1} .

13. trans-7-Amino-4a-benzyl-1-methyl-1,3,4,4a,5,7a-hexahydro-2H-pyrrolo[3,4-b]pyridin (**33**). Zu einer Lösung von 2,1 g LiAlH_4 in 200 ml Äther tropfte man eine Lösung von 8,4 g **30**-Base in 100 ml Äther und rührte 2 Std. bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther 5,1 g **33**. Smp. 157–159°. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (243,3). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): scharfe Bande 1650 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (100 MHz, CDCl_3): 5 arom. H bei ca. 7,1 δ ; 2H, 5,2 δ , Singulett, austauschbar mit D_2O ; NCH_3 : 2,75 δ , Singulett; CH_2 : AB-System $\delta_A = 3,32/\delta_B = 2,92$, J = 12 Hz; CH_2 : AB-System $\delta_A = 3,04/\delta_B = 2,86$, J = 13 Hz; CH: Singulett 3,23 δ ; 2H: komplexes Multiplett 2,6–2,8 δ ; 4H: komplexes Multiplett 1–2 δ .

14. (2RS,3RS)-3-Benzyl-2-(3-indolyl)-1-methyl-3-piperidin-carbonitril (**34**). Ein Gemisch von 25 g des nach Abschnitt 9 hergestellten Iminiumsalzes **20b** und 35 g Indol erhitzte man 3 Std. auf 140°, schüttelte zwischen Wasser und Äther aus und extrahierte die alkalisierte wässrige Phase mit Methylenchlorid. Bei der Chromatographie der so gewonnenen 15,7 g Rohprodukt an 300 g Kieselgel wurde die Titelverbindung mit Methylenchlorid + 1% Methanol ins Filtrat gewaschen. Smp. 187–189° (Äther). Keller'sche Farbreaktion (Ausführung: [25]): mit 0,2 mg

Substanz praktisch negativ, mit 1 mg Substanz lila, schlägt sofort nach graugrün um. $C_{22}H_{23}N_3$ (329,4).

15. *1-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahydro-11H-pyrido[2,3-a]carbazol-4a-carbonitril (35)*. Zu einer Lösung von 40 g Tryptophylbromid in Chloroform gab man 20 g **19b** [14a], verdampfte das Lösungsmittel, erhitzte den Rückstand 20 Std. auf 100°, schüttelte dann zwischen Methylenchlorid und Sodalösung aus und chromatographierte das Rohprodukt an 1200 g Kieselgel. Dabei wurden mit Methylenchlorid Nebenprodukte und unverändertes **19b** und mit Methylenchlorid + 1% Methanol 14,5 g **35** ins Filtrat gewaschen. Smp. 171–172° (Essigester/Petroläther). $C_{17}H_{19}N_3$ (265,4). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): charakteristisches Signal des angulären Protons in Stellung 11b: Singulett 3,95 δ ; IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): Banden bei 3450 cm^{-1} (NH) und 2250 cm^{-1} (schwach) (CN).

16. *1-Benzyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-1-carbonitril (37a)* und *(1RS,12bRS)-1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-1-carbonitril (37b)*. Eine Lösung von 2,9 g 1-(3-Indolyläthyl)-1,4,5,6-tetrahydronicotinsäurenitril (**36**) (Smp. 125–127° [Essigester], hergestellt in Analogie zu *Wenkert's* [26] entsprechender Acetylverbindung) und 1,8 ml Benzylbromid in 8 ml Acetonitril wurden 4 Std. unter Rückfluss gekocht, dann wurden Lösungsmittel und Überschuss Benzylbromid abdestilliert und der Rückstand mehrmals intensiv mit Äther verrieben. Das noch etwas Benzylbromid enthaltende Rohprodukt chromatographierte man an 100 g Kieselgel, wobei mit Methylenchlorid 0,2 g (ca. 5%) **37a**, mit Methylenchlorid + $\frac{1}{2}$ % Methanol 1,1 g (39%) **37b** und mit Methylenchlorid + 5% Methanol 1 g (21%) *Brombenzylat von 37b* ins Filtrat gewaschen wurden.

37a: $C_{23}H_{23}N_3$ (341,4). Smp. 145–147° (Äther). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): 1,95 (4) *m*; *AB*-System mit *A*-Teil bei 2,65 und *B*-Teil bei 3,4 (CH_2 -Phenyl); 2,9 (6) *m*; 3,92 (1) *s,br* (H_{12b}); 7,3 (9) *m* (arom. H); 8,85 (1) austauschbar (NH). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): schwache CN-Bande bei 2240 cm^{-1} ; *Bohlmann*-Bande bei 2750/2800 cm^{-1} ; scharfe NH-Schwingung bei 3450 cm^{-1} .

37b: $C_{16}H_{17}N_3$ (251,3). Smp. 161–163° (Methylenchlorid/Äther). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): charakteristisches Dublett (1 H) 3,55 δ des angulären Protons in 12b ($J_{1/12b}$ 9,5 Hz). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): schwache CN-Bande bei 2250 cm^{-1} , *Bohlmann*-Bande bei 2750/2800 cm^{-1} (*trans*-Chinolizidin), scharfe NH-Bande bei 3450 cm^{-1} .

17. *4a-Carboxamido-1-methyl-1,2,3,4,4a,10a-hexahydro-5H-[7]benzopyrano[2,3-b]pyridin (44)*, *1-Methyl-1,2,3,4,4a,10a-hexahydro-5H-[7]benzopyrano[2,3-b]pyridin (43)* und *4a-o-Hydroxyphenyl-1-methyl-1,2,3,4,4a,10a-hexahydro-5H-[7]benzopyrano[2,3-b]pyridin (46)*. Ein Gemisch von 25 g **19a** und 50 g 2-Dimethylaminomethyl-phenol (**38**) erhitzte man 5 Std. auf 150°, löste in Äther und dampfte die geklärte Ätherlösung ein. Durch Erhitzen auf 150° im Hochvakuum destillierte man den grössten Teil des überschüssigen **38** ab und chromatographierte den Rückstand an 1500 g Kieselgel.

46: mit Methylenchlorid ins Filtrat gewaschen. Smp. 152–154° (Petroläther). $C_{20}H_{23}NO_2$ (309,4).

43: mit Methylenchlorid/0,5% Methanol ins Filtrat gewaschen. Smp. 76° (Petroläther). $C_{13}H_{17}NO$ (203,3). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$, aufgenommen bei 100 MHz): $J_{4a/10a}$: 1–2 Hz.

44: mit Methylenchlorid/0,5% Methanol ins Filtrat gewaschen. Smp. 142–144° (CH_2Cl_2). $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3).

18. *N-Cyan-N'-(1-methyl-1,4,5,6-tetrahydronicotinoyl)-N,N'-diphenyl-harnstoff (49)*. Ein Gemisch von 1 g **19b** und 2 ml Phenylisocyanat erhitzte man 20 Std. auf 140°, destillierte das überschüssige Phenylisocyanat ab und chromatographierte den Rückstand an 60 g Kieselgel. Dabei wurden mit Methylenchlorid 1,3 g ins Filtrat gewaschen; anschliessende Kristallisation aus Methylenchlorid lieferte 0,82 g **49** (in der Mutterlauge verblieben ca. 0,5 g **19b**). Smp. 168–169°. $C_{21}H_{20}N_4O_2$ (360,3). UV.-Spektrum: λ_{max} 277,5 nm (4,16) (Methanol). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): Banden bei 1630 (scharf, intensiv), 1700–1730 (komplex, intensiv), 2180 (scharf, intensiv [CN]) cm^{-1} ; keine Banden oberhalb 3050 cm^{-1} .

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 10. Mitt: *F. Seemann, E. Wiskott, P. Niklaus & F. Troxler*, *Helv.* 54, 2411 (1971).
- [2] *P. Karrer et al.*, *Helv.* 19, 811, 1028 (1936); 20, 55, 418 (1937); 30, 1157 (1947).
- [3] *O. Mumm & J. Diedrichsen*, *Liebigs Ann. Chem.* 538, 195 (1939).

- [4] *A. G. Andersen & G. Berkelhammer*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 992 (1958); *K. Wallenfels et al.*, Liebigs Ann. Chem. **621**, 106, 137, 178, 198 (1959).
- [5] *P. Karrer & O. Warburg*, Biochem. Z. **285**, 297 (1936).
- [6] *W. Traber & P. Karrer*, Helv. **41**, 2066 (1958); *G. W. Rafter & S. P. Colowick*, J. biol. Chemistry **209**, 773 (1954); *R. F. Hutton & F. H. Westheimer*, Tetrahedron **3**, 73 (1958); *H. E. Dubb, M. Saunders & J. H. Wang*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1767 (1958); *G. Cilento, E. de Carvalho Filho & A. C. Giora Albanese*, *ibid.* **80**, 4472 (1958); *W. L. Meyer, H. R. Mahler & R. H. Baker*, Biochem. biophys. Acta **64**, 353 (1962).
- [7] *K. Schenker & J. Druuey*, Helv. **42**, 1960 (1959).
- [8] *K. Schenker & J. Druuey*, Helv. **42**, 2571 (1959).
- [9] *R. A. Sulzbach & Abul F. M. Iqbal*, Angew. Chem. **83**, 758 (1971).
- [10] *R. M. Acheson & N. D. Wright*, Chem. Commun. **1971**, 1421.
- [11] *H. Gilman & S. M. Spatz*, J. org. Chemistry **16**, 1485 (1951).
- [12] *H. Meyer & H. Tropsch*, Mh. Chem. **35**, 210 (1914).
- [13] *M. Marti, M. Viscontini & P. Karrer*, Helv. **39**, 1451 (1956); *C. A. Grob & F. Ostermeyer*, Helv. **45**, 1119 (1962).
- [14] a) *E. Wenhert, K. G. Dave, F. Haglid, R. G. Lewis, Takoshi Oishi, R. V. Stevens & M. Terashima*, J. org. Chemistry **33**, 747 (1968); b) vgl. a. *M. Freifelder*, *ibid.* **29**, 2895 (1964).
- [15] *M. Marti, M. Viscontini & P. Karrer*, Helv. **39**, 1451 (1956); *Hoffmann-La Roche*, Schweiz. Pat. 345005 (*P. Karrer*).
- [16] *L. D. Quin & D. O. Pinion*, J. org. Chemistry **35**, 3130 (1970); *N. J. Leonard & A. S. Hay*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1984 (1956).
- [17] *E. Wenkert*, Accounts chem. Research **1**, 78 (1968); s. a. *M. E. Kuehne*, Synthesis **2**, 510 (1970) (pp. 522 ff.).
- [18] *G. Stork, A. Bizzolara, H. Landesman, J. Szumuszkowicz & R. Terrell*, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 (1963); s. a. *G. H. Alt* in: *A. G. Cook*, «Enamines; Synthesis, Structure und Reactions», (S. 115, *M. Dekker*, New York und London, 1969).
- [19] *G. Opitz*, Liebigs Ann. Chem. **650**, 122 (1961).
- [20] *M. Perelman & St. Miszak*, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4988 (1962); *G. Opitz & J. Koch*, Angew. Chem. **75**, 167 (1963).
- [21] *A. K. Bose & G. Mina*, J. org. Chemistry **30**, 812 (1965).
- [22] US Pat. 2977360; *M. L. Weiner*, J. org. Chemistry **26**, 951 (1961).
- [23] *P. Karrer & F. Blumer*, Helv. **30**, 1157 (1947).
- [24] *P. Karrer & F. J. Stare*, Helv. **20**, 418 (1937).
- [25] *F. Troxler, F. Seemann & A. Hofmann*, Helv. **42**, 2073 (1959), Tabelle 1.
- [26] *E. Wenkert & B. Wickberg*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1580 (1965).

30. Kinetics of Photochemical Systems with Modulated Optical Excitation

by **M. Forster, U. P. Fringeli, and Hs. H. Günthard**

Laboratory for Physical Chemistry, Swiss Federal Institute of Technology,
Universitätsstrasse 22, CH-8006 Zurich, Switzerland

(10. VII. 1972)

Summary. The kinetic equations of a photochemical system are discussed in which the transitions from the ground to the first excited state are produced by a sinusoidally modulated photon source. The system includes irreversible reactions starting from the first excited singlet state S_1 and the first triplet state T_1 (cf. Fig. 1). Explicit solutions are given for a linear approximation of the equations of motion for the parametrically modulated system. The solutions apply only when there is weak optical pumping, low quantum yields of the photochemical end-products and for