

75. Methylierung von 4-Hydroxy-4-(2-piperidyl)-4H-pyrazolo [1,5-a]indol mit Formaldehyd und Ameisensäure

11. Mitteilung über metallorganische Reaktionen und Folgeprodukte [1]

von Grety Rihs^a), Hermann Fuhrer^a) und Adrian Marxer^b)

^a) Physikalische Abteilung der Zentralen Funktion Forschung, Ciba-Geigy AG, Basel

^b) Chemische Forschung der Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Basel

(17.II.81)

Summary

In the 10th communication of this series [1] the synthesis of 4-hydroxy-4-(2-piperidyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indole (**4**) was described (*Scheme*). Surprisingly enough, methylation of this compound with formaldehyde and formic acid led *via* ring closure and a subsequent rearrangement to a pentacyclic ketone. By means of ¹³C-NMR.-spectroscopy and mass spectroscopy, this ketone could be identified as a indolizino-pyrazolo-indole (**9**). Its structure and configuration were determined by X-ray structure analysis.

In der 10. Mitteilung dieser Reihe haben wir unter anderem auch die Synthese von 4-Hydroxy-4-(2-pyridyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol (**3**) beschrieben, welches aus 1-Phenyl-pyrazol (**1**) über das 1-[2-(2-Pyridylcarbonyl)-phenyl]-pyrazol (**2**) leicht erhältlich war [2] (*Schema*). Aus dem Pyrazoloindol **3** liess sich durch Hydrierung das 4-Hydroxy-4-(2-piperidyl)-4H-pyrazolo [1,5-a]indol (**4**) gewinnen. Als wir versuchten, **4** mit Formaldehyd und Ameisensäure zu methylieren, erhielten wir ein unerwartetes Produkt und versprachen, auf diese Reaktion zurückzukommen. Statt des erwarteten *N*-Methyl-Derivates C₁₆H₁₉N₃O (**5**) wiesen die Massenspektren der erhaltenen Verbindung ein Molekular-Ion bei *m/z* = 267 auf, entsprechend der Bruttoformel C₁₆H₁₇N₃O. Für beide Formeln lassen sich H % berechnen, die unter sich eine Differenz von 0,7 aufweisen, die beachtlich genug ist, um aufgrund der experimentellen Werte für die Bruttoformel C₁₆H₁₇N₃O zu unterscheiden. Ausserdem lieferte die intensiv gelbe Farbe der freien Base (Smp. 154–157°) und von deren Hydrochlorid (Smp. 220–222°) ein weiteres Argument gegen **5**. Das ¹H-NMR.-Spektrum zeigte kein N–CH₃-Signal und zudem fehlte auch das charakteristische Dublett zwischen 6,25 und 6,65 ppm, das vom Pyrazol-Proton H–C(**3**) her stammt (vgl. *Tab. 1* und *2* in [1]).

Ein zusätzliches Rätsel wurde durch das IR.-Spektrum gestellt. Sowohl für die Base wie das Hydrochlorid konnte eine intensive Carbonylbande bei 1710 cm⁻¹

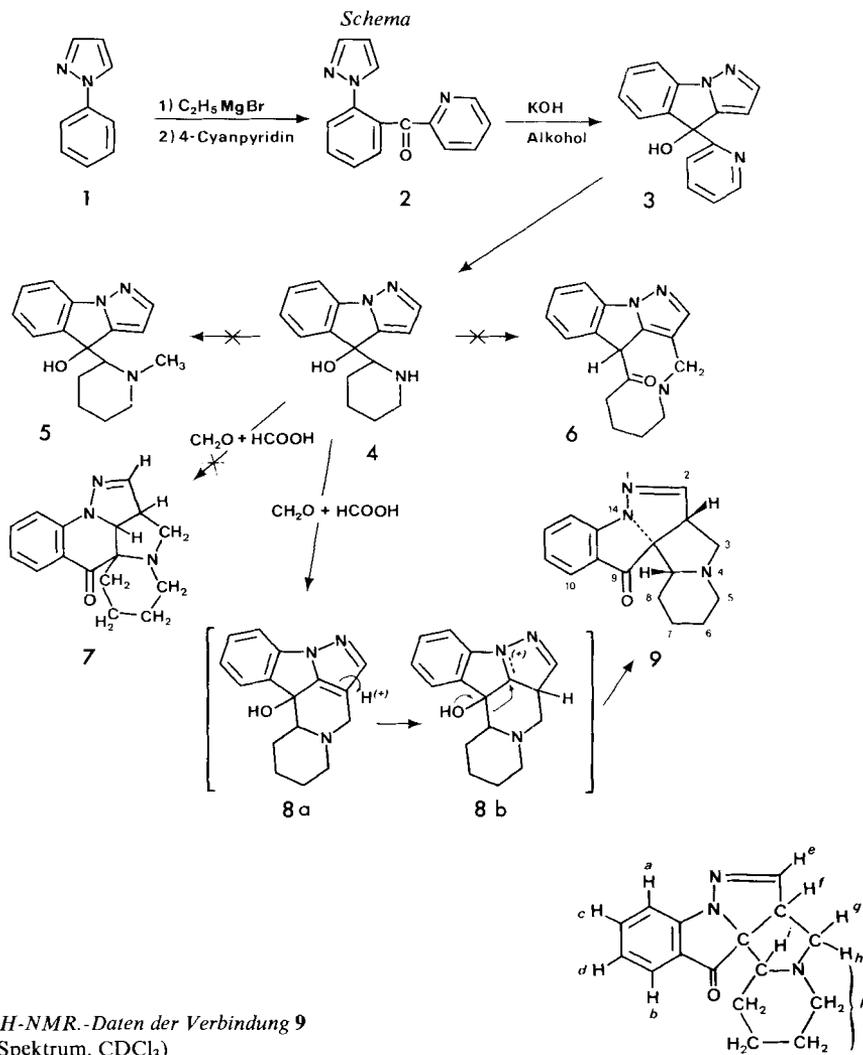


Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindung 9
(360-MHz-Spektrum, CDCl_3)

H-Atome	Chemische Verschiebung ^{a)}	Multiplizität ^{b)}	Zahl der Protonen	Art
a	7,58	$d \times d$ 8; 2	1	aromat. C-H
b+c	7,62-7,59	m	2	aromat. C-H
d	7,07	$t \times d$ 8; 2	1	aromat. -H
e	7,0	d 1,5	1	Vinyl-H
f	3,60	$d \times m$ 7; -	1	Methin-H
g	3,22	d 10	1	} ein Methylen-H
h	2,59	$d \times d$ 10; 8	1	
i	3,12	$d \times t$ 11; 3	1	Methin-H
k	2,39-1,11	m	8	andere Methylen-H

^{a)} In ppm vs. TMS. ^{b)} In Hz.

(5,85 μ) festgestellt werden. Fälschlicherweise schlossen wir wegen dieser tiefen Lage der CO-Absorption ein α -Phenylketon aus und wiesen der Verbindung die Formel **6** zu. Das ^{13}C -NMR.-Spektrum war jedoch nicht vereinbar mit diesem Strukturvorschlag und führte zu den beiden Alternativen **7** und **9**. Durch eine genaue Analyse der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren (insbesondere des unentkoppelten ^{13}C -NMR.-Spektrums) wurde schliesslich auch die Formel **7** ausgeschlossen. Dies erlaubte aufgrund der in den *Tabellen 1* und *2* aufgeführten Daten nur Struktur **9**, das 9-Oxo-2a, 3, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-octahydro-indolizino [1', 2': 5, 4]pyrazolo [1, 5-a]indol, als einzige Möglichkeit, jedoch ohne festgelegte Konfiguration.

Als Mechanismus für die Bildung von **9** kann ein Ringschluss des zuerst entstehenden *N*-Hydroxymethyl-Derivates zu **8a** angenommen werden. Die Protonierung von **8a** (\rightarrow **8b**) könnte zu einer 1,2-Alkyl-Verschiebung führen.

Die Zurodnung der ^1H - bzw. ^{13}C -NMR.-Daten für **9** ist in den *Tabellen 1* und *2* angegeben.

Um auch die Konfiguration der Molekel eindeutig zu bestimmen, wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **9** durchgeführt.

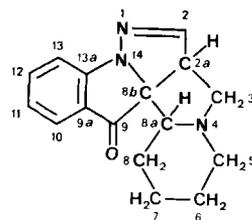


Tabelle 2. ^{13}C -NMR.-Daten der Base **9** (90,7 MHz, CDCl_3).
Protonen entkoppelt bzw. unentkoppelt

C-Atome ^{a)}	Chemische Verschiebung ^{b)} [δ]	Multiplizität und Kopplungskonstanten ^{c)}	Art
9	202,9	<i>s</i> (br.), -	Ar-C=O
13a	163,1	<i>s</i> \times <i>t</i> , -; 8; -	aromat. C-N
2	153,0	<i>d</i> \times <i>d</i> \times <i>t</i> , 186; 8; 5	-N=CH
12	137,1	<i>d</i> \times <i>d</i> \times <i>d</i> , 160; 8; 2	aromat. C-H
9a	125,4	<i>s</i> \times <i>d</i> \times <i>d</i> , -; 8; 5	aromat. C-C=O
10+11	124,2	<i>d</i> \times <i>d</i> \times <i>m</i> , 162; 8; -	aromat. C-H
13	118,4	<i>d</i> \times <i>d</i> \times <i>m</i> , 165; 8; -	aromat. C-H
8b	83,6	<i>s</i> \times <i>m</i> , -; -; -	quart. N-C
8a	73,3	<i>d</i> \times <i>m</i> , 130; -; -	N-CH
3	57,9	<i>d</i> \times <i>d</i> \times <i>d</i> , 143; 133; -	CH-CH ₂ -N
2a	53,6	<i>d</i> \times <i>d</i> \times <i>t</i> , 138; 12; 3	N=HC CH-CH ₂ C
5	52,8	<i>t</i> \times <i>m</i> , 130; -; -	N-CH ₂ -CH ₂
6+8	24,5	<i>t</i> \times <i>m</i> , 130; -; -	2 CH ₂ von Piperidinring
7	23,3	<i>t</i> \times <i>m</i> , 130; -; -	1 CH ₂ von Piperidinring

a) Numerierung der C-Atome entspricht der chemischen Numerierung.

b) In ppm vs. TMS.

c) Dem unentkoppelten ^{13}C -NMR.-Spektrum entnommen, Kopplungskonstanten in Hz.

Kristalldaten. - $C_{16}H_{17}N_3O$, $M = 267,3$, Kristallsystem monoklin, Raumgruppe $C_{2/c}$, Zellkonstanten $a = 11,791(3)$, $b = 11,211(3)$, $c = 21,087(6)$ Å, $\beta = 90,67(2)^\circ$. Die Elementarzelle von 2787 \AA^3 enthält 8 Molekeln. Im Bereich von $2^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$ wurden auf einem *Picker-FACS-I*-Diffraktometer 2532 Reflexe vermessen (MoK_α -Strahlung, Graphit-Monochromator, θ - 2θ -scan). Daraus resultierten nach der Datenreduktion 1887 signifikante Intensitäten ($I \leq 2\sigma(I)$).

Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst (Programm MULTAN 77 [3]). Blockdiagonale Verfeinerungen nach der Methode der kleinsten Quadrate mit anisotropen Temperaturfaktoren konvergierten bei $R = 0,106$ für alle Nicht-H-Atome. Alle 17 H-Atome konnten in einer Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert werden. Die Mitverfeinerung der H-Atome mit isotropen Temperaturfaktoren verbesserte den R-Faktor auf 0,060. Die endgültigen Lageparameter sind in *Tabelle 3* aufgeführt.

Beschreibung der Struktur. - *Figur 1* gibt die räumliche Gestalt der Molekel in einer ORTEP-Darstellung [4] wieder. Die aus den Koordinaten berechneten Bindungslängen sind in *Figur 2*, die Bindungswinkel in *Tabelle 4* zusammengestellt. Die geschätzten Standardabweichungen liegen zwischen 0,008 und 0,010 Å.

Die Längen der N(14), C(8b)- und der drei N(4), C-Bindungen sind im Bereich normaler C, N-Einfachbindungen. Die N(1), C(2)-Bindungslänge entspricht der Norm einer (C, N)-Doppelbindung. Die Bindung C(13a), N(14) besitzt mit 1,418 Å teilweise Doppelbindungscharakter. Die Anordnung der Substituenten um N(4) und N(14) ist pyramidal. Der Abstand von N(14) zu der durch die Atome N(1), C(8b) und C(13a) gebildeten Ebene beträgt 0,46 Å und N(4) liegt um 0,48 Å ausserhalb der Ebene der Atome C(3), C(5) und C(8a).

Der Indoxyl-Teil des Ringsystems ist nahezu planar und bildet zum ebenfalls planaren Pyrazolinring einen Winkel von 53° . Die Konformation des Pyrrolidinringes kann als «N(4)-Envelope» beschrieben werden. Die Atome C(2a), C(3) C(8a) und C(8b) liegen innerhalb 0,001 Å in einer Ebene, während N(4) um

Tabelle 3. Koordinaten der Atome

Atom	x/a	y/b	z/c	Atom	x/a	y/b	z/c
N(1)	0,6008 (3)	0,8359 (3)	0,6759 (2)	H(2)	0,687 (3)	0,871 (4)	0,766 (2)
C(2)	0,6651 (4)	0,8117 (4)	0,7234 (2)	H(2A)	0,690 (3)	0,643 (4)	0,767 (2)
C(2A)	0,7143 (4)	0,6887 (4)	0,7267 (2)	H(3)	0,882 (3)	0,597 (4)	0,736 (2)
C(3)	0,8441 (3)	0,6850 (4)	0,7182 (2)	H(3)	0,883 (3)	0,764 (4)	0,738 (2)
N(4)	0,8549 (3)	0,6936 (3)	0,6491 (2)	H(5)	1,024 (3)	0,737 (4)	0,646 (2)
C(5)	0,9688 (4)	0,6711 (4)	0,6259 (2)	H(5)	0,994 (3)	0,584 (4)	0,639 (2)
C(6)	0,9655 (4)	0,6844 (4)	0,5538 (2)	H(6)	1,048 (3)	0,667 (4)	0,533 (2)
C(7)	0,8789 (4)	0,5984 (4)	0,5234 (2)	H(6)	0,945 (3)	0,778 (4)	0,540 (2)
C(8)	0,7617 (3)	0,6140 (4)	0,5532 (2)	H(7)	0,869 (3)	0,611 (4)	0,471 (2)
C(8A)	0,7730 (3)	0,6050 (4)	0,6246 (2)	H(7)	0,901 (3)	0,517 (4)	0,532 (2)
C(8B)	0,6671 (3)	0,6347 (4)	0,6632 (2)	H(8)	0,730 (3)	0,705 (4)	0,546 (2)
C(9)	0,5855 (3)	0,5277 (4)	0,6655 (2)	H(8)	0,707 (3)	0,544 (4)	0,534 (2)
C(9A)	0,4759 (3)	0,5676 (4)	0,6386 (2)	H(8A)	0,802 (3)	0,508 (4)	0,640 (2)
C(10)	0,3737 (4)	0,5046 (4)	0,6296 (2)	H(10)	0,377 (3)	0,395 (4)	0,639 (2)
C(11)	0,2817 (4)	0,5700 (4)	0,6082 (2)	H(11)	0,198 (3)	0,527 (4)	0,610 (2)
C(12)	0,2910 (4)	0,6923 (4)	0,5967 (2)	H(12)	0,220 (3)	0,742 (4)	0,581 (2)
C(13)	0,3912 (4)	0,7550 (4)	0,6050 (2)	H(13)	0,392 (3)	0,846 (4)	0,588 (2)
C(13A)	0,4846 (3)	0,6890 (4)	0,6260 (2)				
N(4)	0,5965 (3)	0,7325 (3)	0,6355 (2)				
O	0,6128 (3)	0,4286 (3)	0,6835 (2)				

0,68 Å dieser Ebene abweicht. Der Piperidinring nimmt die Sesselkonformation ein.

Für die Konfiguration der Molekel ergibt sich daher eine Darstellung nach Formel 9 mit den beiden H-Atomen an C(2a) und C(8a) in *cis*- und zur Bindung C(8b), N(14) in *trans*-Stellung.

Tabelle 4. Bindungswinkel (°)

N(14)-N(1)-C(2)	108,0 (3)	C(9)-C(8b)-C(8a)	111,2 (3)
N(1)-C(2)-C(2a)	117,2 (4)	N(14)-C(8b)-C(8a)	114,0 (3)
C(3)-C(2a)-C(2)	113,8 (4)	N(14)-C(8b)-C(9)	103,8 (3)
C(8b)-C(2a)-C(2)	100,5 (4)	C(9a)-C(9)-C(8b)	107,3 (3)
C(8b)-C(2a)-C(3)	103,4 (3)	C(8b)-C(9)-O	124,0 (4)
N(4)-C(3)-C(2a)	102,2 (3)	C(9a)-C(9)-O	128,6 (4)
C(5)-N(4)-C(3)	114,4 (3)	C(10)-C(9a)-C(9)	130,1 (4)
C(8a)-N(4)-C(3)	103,8 (3)	C(13a)-C(9a)-C(9)	107,7 (4)
C(8a)-N(4)-C(5)	111,6 (3)	C(13a)-C(9a)-C(10)	122,0 (4)
C(6)-C(5)-N(4)	107,7 (3)	C(11)-C(10)-C(9a)	116,5 (4)
C(7)-C(6)-C(5)	111,3 (4)	C(12)-C(11)-C(10)	121,0 (4)
C(8)-C(7)-C(6)	110,7 (4)	C(13)-C(12)-C(11)	123,0 (4)
C(8a)-C(8)-C(7)	109,3 (3)	C(13a)-C(13)-C(12)	116,1 (4)
C(8)-C(8a)-N(4)	110,7 (3)	C(13)-C(13a)-C(9a)	121,4 (4)
C(8b)-C(8a)-N(4)	101,7 (3)	N(14)-C(13a)-C(9a)	112,3 (4)
C(8b)-C(8a)-C(8)	116,7 (3)	N(14)-C(13a)-C(13)	126,3 (4)
C(8a)-C(8b)-C(2a)	104,7 (3)	N(1)-N(14)-C(8b)	110,1 (3)
C(9)-C(8b)-C(2a)	119,3 (4)	N(1)-N(14)-C(13a)	112,8 (3)
N(14)-C(8b)-C(2a)	104,0 (3)	C(13a)-N(14)-C(8b)	108,5 (3)

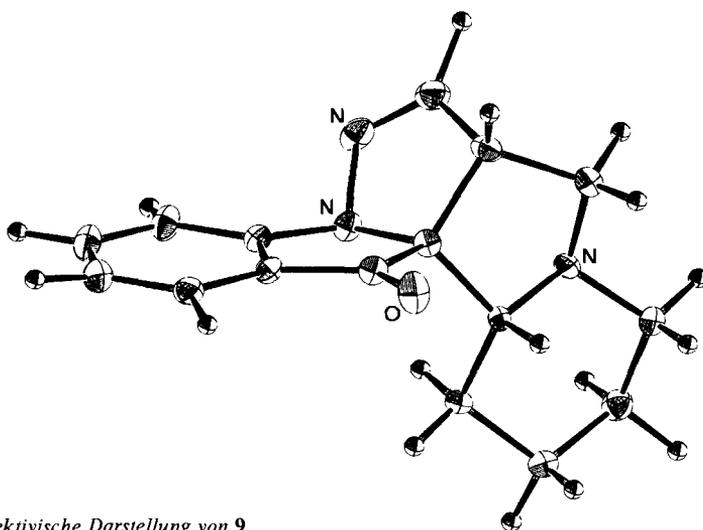
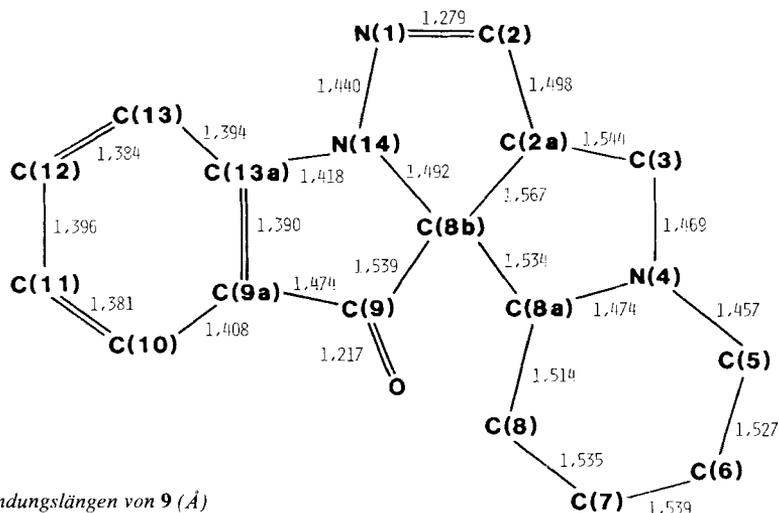


Fig. 1. Perspektivische Darstellung von 9

Fig. 2. Bindungslängen von **9** (Å)

Experimenteller Teil¹⁾

9-Oxo-2a,3,5,6,7,8,8a,9-octahydro-indolizino[1',2'-5,4]pyrazolo[1,5-a]indol (9). Die Lösung von 22,5 g (0,1 mol) 4-Hydroxy-4-(2-piperidyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol (**4**) [1] in 150 ml 80proz. Ameisensäure-Lösung wurde mit 3,3 g (0,11 mol) Paraformaldehyd versetzt und 12 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die hellgelbe Lösung wurde dabei dunkelrot. Nach dem Eindampfen i.R.V. wurde der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst und mit 150 ml 2N NaOH versetzt, wobei ein Öl ausfiel, das beim Ausschütteln mit Äther kristallisierte (olivgrün). Die Kristalle wurden in Benzol gelöst. Benzol und Äther vereinigt und 2mal mit Wasser gewaschen. Das Eindampfen lieferte 24,4 g (66%) Rohkristalle, die in Äther suspendiert wurden und 20,1 g Rohbase **9** vom Smp. 148–155° lieferten. Zur Reinigung wurde das Hydrochlorid durch Lösen des Rohproduktes in 125 ml Essigester und Zugabe von 36 ml 2,4N HCl in Äthylalkohol hergestellt: 19,6 g gelbe Kristalle, Smp. 220–222°. Aus dem Hydrochlorid wird erneut die Base, Smp. 154–157°, freigesetzt. - MS.: (vom Hydrochlorid): 267 ($M^+ - HCl$); MS. (von der freien Base): 267 (M^+). - IR. (CH_2Cl_2): 1710 (Carbonyl).

$C_{16}H_{17}N_3O$ (267,32) Ber. C 71,88 H 6,41 N 15,72% Gef. C 71,91 H 6,42 N 15,46%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Marxer & M. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* 62, 1753 (1979).
- [2] A. Marxer & M. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* 57, 1988 (1974).
- [3] P. Main, L. Lessinger, M. M. Woolfson, G. Germain & J.-P. Declercq, Dept. of Physics, University of York (England) 1977: 'A system of computer programmes for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data'.
- [4] C. K. Johnson, ORTEP, Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, 1965.

¹⁾ Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Apparat gemessen und nicht korrigiert.