

Intramolekulare Aromatenalkylierungen

35. Mitt.¹: Di- und Tetrahydropyridinylmethylindoline als potenzielle Vorstufen zu Ergolinen

E. REIMANN und W. ERDLE

In Gegenwart von Chlorameisensäureester wird **6a** mit NaCNBH₃ zum 1,6-Dihydropyridinderivat **7** reduziert. Das aus **6a** via **9a** gewinnbare Indolin **10** liefert unter den gleichen Bedingungen ein Gemisch der 1,4- und 1,6-Dihydropyridinderivate **11** und **12**. Als Nebenprodukt der Reduktion ist das Boranaddukt **13** isolierbar. Das Methoiodid **1** wird demgegenüber mit NaBH₄ oder DIBAH zum trennbaren Diastereomergemisch der Tetrahydropyridinderivate **2** und **3** reduziert; bei katalytischer Hydrierung entsteht das Piperidinderivat **4**. Die Spaltung der Enolether in **3a** und **7** führt zu den entsprechenden Piperidonen **5** bzw. **14**. Bei verlängerter Reaktionszeit wird **7** unter Ringspaltung quantitativ zum 1,4-Diketon **15** hydrolysiert.

Intramolecular alkylation of aromatic compounds, XXXV: Di- and tetrahydropyridinylmethyl indolines as potential precursors of ergolines

In the presence of methyl chloroformate, compound **6a** is reduced by NaCNBH₃ yielding the 1,6-dihydropyridine derivative **7**. Under the same conditions the indoline **10** accessible from **6a** via **9a** gives a mixture of the 1,4- and 1,6-dihydropyridine derivatives **11** and **12**. As by-product of the reduction the borane adduct **13** is detected. In contrast the methoiodide **1** is reduced by NaBH₄ or DIBAH giving a separable mixture of the diastereomers of the tetrahydropyridines **2** and **3**; on catalytic hydrogenation the piperidine derivative **4** is formed. Cleavage of the enolether moiety in **3a** and **7** provides the corresponding piperidones **5** and **14**, respectively. Using prolonged reaction time **7** is hydrolyzed quantitatively furnishing the 1,4-diketone **15**.

1. Einleitung

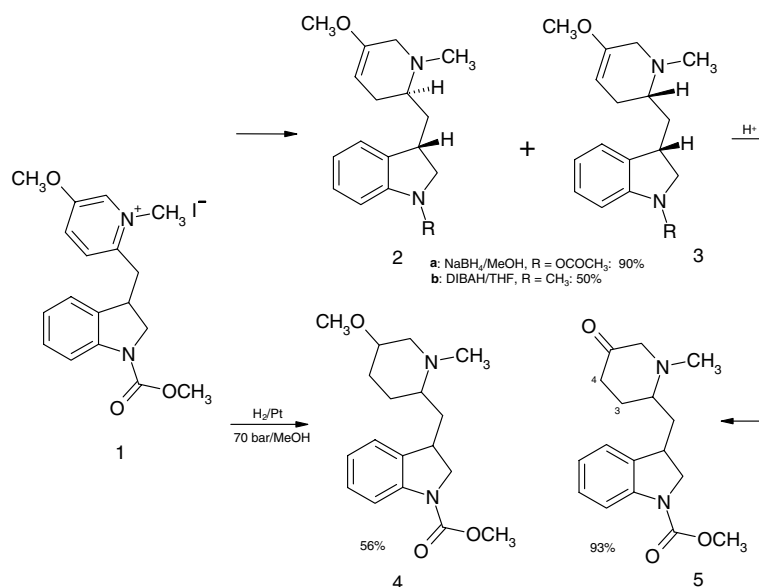
Kürzlich haben wir eine effiziente Synthese der Picolyndoline **1** und **6** beschrieben, die sich als bequem zugängliche Startverbindungen zum Aufbau des Ergolingerüsts nach dem Konzept der intramolekularen Aromatenalkylierung anbieten. Wie bereits ausführlich erörtert sind speziell dafür im Pyridinteil reduzierte Edukte erforderlich [1]. Die vorliegende Arbeit enthält entsprechende Versuche zu ihrer Herstellung aus den Picolyndolinen **1** und **6**.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

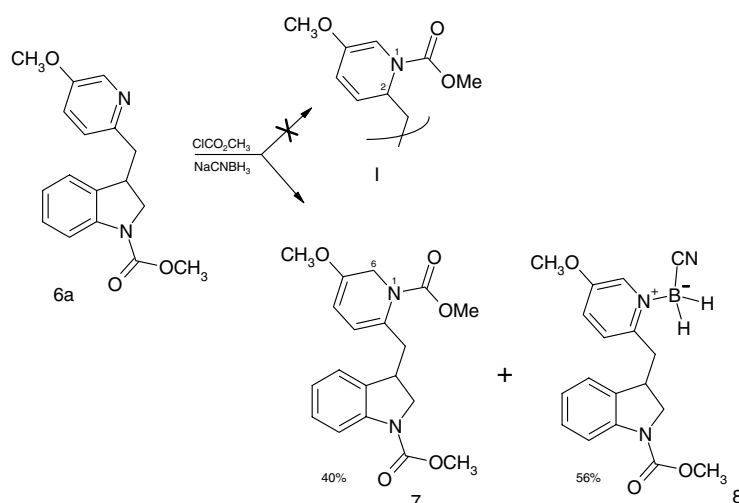
2.1. Tetrahydropyridinyl-Derivate 2/3

Bei der Reduktion von **1** mit Natriumborhydrid bildet sich selektiv das trennbare 1:1-Diastereomergemisch der Tetrahydropyridine **2a/3a**. Dass es sich hierbei nicht um mögliche doppelbindungsisiomere Pyridinderivate handelt oder deren Gemische mit **2a/3a**, geht zweifelsfrei aus der NMR-spektroskopisch nachweisbaren Zahl der olefinischen Protonen hervor; mit jeweils nur einem Proton wird

Schema 1



Schema 2



eindeutig Struktur **2a/3a** belegt. Die entsprechende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran führt qualitativ zum gleichen Resultat, allerdings wird die N-Schutzgruppe unter Bildung der N-Methylderivate **2b/3b** mitreduziert.

Der Enolether **3a** ist mit verdünnter Säure zum Piperidon **5** spaltbar. Die Dehydrierung mit Phenylselenylchlorid [2], Brom o. ä. zum angestrebten α,β -ungesättigten Piperidon gelingt jedoch nicht.

Schließlich führt die katalytische Hydrierung des Methiodids **1** mit Platin zum Piperidin-Derivat **4**; partiell reduzierte Zwischenprodukte sind hier nicht nachweisbar (s. Schema 1).

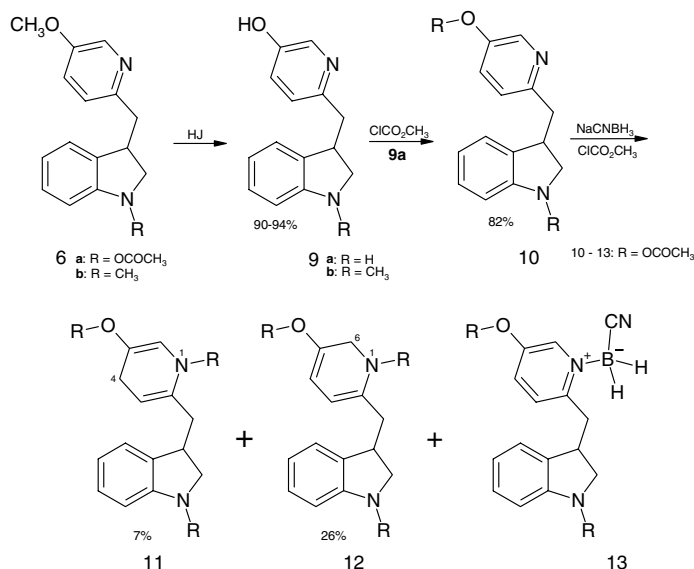
2.2. Dihydropyridinyl-Derivate **11** bzw. **7/12**

Die nachträgliche Einführung einer olefinischen Bindung in die 3,4-Position von **5** erübrigt sich, wenn die Pyridinvorstufe **6a** zum Dihydro-Derivat reduziert wird. Als Reduktionsprodukte sind dabei prinzipiell die isomeren 1,6-, 1,4- und 1,2-Dihydroverbindungen wie **7** und **12** sowie **11** und **I** in Betracht zu ziehen (s. Schemata 2/3). Ausschließ-

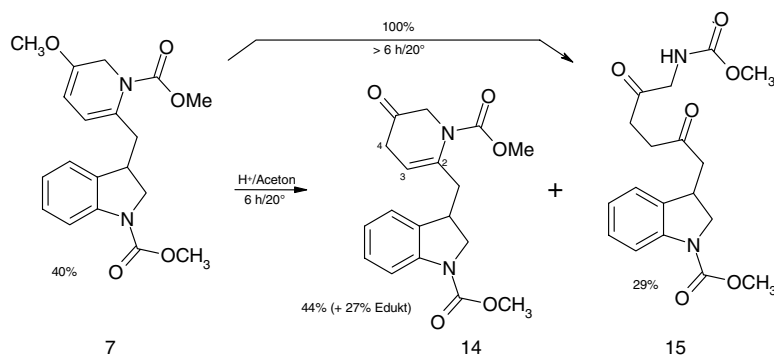
lich Verbindungen wie **I** sollten nach Enoletherspaltung zum gewünschten α,β -ungesättigten Piperidon wie **5** (s. Schema 1: 3,4-Doppel- statt 3,4-Einfachbindung) führen. Bei unseren Reduktionsversuchen erhielten wir aus **6a** jedoch selektiv das 1,6-Dihydropyridinprodukt **7**, außerdem in vergleichbarer Menge das Boranaddukt **8**, das sich gegenüber Säuren als bemerkenswert stabil erweist. Erst unter Rückfluss in verdünnter Salzsäure bildete sich das Edukt **6a** praktisch quantitativ zurück. Setzt man das aus **6a** via **9** gewinnbare O,N-diacylierte Edukt **10** ein, ist neben dem 1,6-auch das 1,4-Dihydroprodukt **12** bzw. **11** einschließlich des Borankomplexes **13** nachweisbar.

Bei schonender Säurebehandlung lässt sich der Enolether **7** in ein Gemisch des Piperidonderivates **14** und seines Hydrolyseprodukts, des offenkettigen 1,4-Diketons **15** spalten. Dagegen wird bei verlängerter Reaktionszeit ausschließlich **15** in quantitativer Ausbeute gebildet. Versuche, **14** durch Säure- oder Ruthenium-Katalyse [3,4] zur α,β -ungesättigten Carbonylverbindung (**14**: 3,4- statt 2,3-Doppelbindung,) zu isomerisieren, gelingen nicht; stattdessen erhält man bevorzugt **15** (s. Schema 4). Ebenso bleiben photochemische Versuche ohne Erfolg. Über die

Schema 3



Schema 4



Synthese der zu **14** isomeren Edukte mit konjugierter statt isolierter Doppelbindung durch Totalaufbau des Pyridinon-teils sowie über ihre Cyclisierung zu Ergolinen werden wir in einer der nächsten Mitteilungen berichten.

3. Experimenteller Teil

3.1. Geräte und Hilfsmittel

s. Lit. [5]

3.2. Tetrahydropyridinylmethyl-indoline (1:1-Diastereomerenmisch SS/RR- bzw. SR/RS-Deriv. 2a/3a)

Zu einer Suspension von 500 mg (1,14 mmol) feingepulvertem **1** [1] in 8 ml MeOH gibt man unter Eiskühlung innerhalb von 50 min portionsweise 50 mg NaBH₄, wobei eine klare Lösung entsteht. Man prüft dc auf Vollständigkeit der Umsetzung und fügt ggf. noch NaBH₄ hinzu. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand zwischen Ether und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Man extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Ether, wäscht die Extrakte mit jeweils gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand (324 mg entspr. 90% Ausb.) durch FC (Ethylacetat/Hexan/MeOH/25% NH₃ 10:15:0,5:0,1) in die Diastereomeren getrennt.

3.2.1. SS- bzw. RR-3-(5-Methoxy-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**2a**)

Ausb.: ca. 120 mg Öl; DC (wie bei FC): R_f = 0,51.

3.2.2. SR- bzw. RS-3-(5-Methoxy-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**3a**)

Ausb.: ca. 120 mg farbl. Öl.

3.3. 3-(5-Methoxy-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-ylmethyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indol (Diastereomerenmisch **2b/3b**)

Zu einer Suspension von 50 mg (0,114 mmol) **1** in 2 ml trockenem THF gibt man unter Rühren, Eiskühlung und N₂ 0,3 ml DIBAL (45% in Toluol), wobei eine klare Lösung entsteht. Nach 2 h tropft man 2 ml 30%

K-Na-tartrat-Lösung zu und rührt 10 min weiter. Die Mischung wird anschließend zwischen Ether und 30% K-Na-tartrat-Lösung verteilt und die H₂O-Phase noch dreimal mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. konzentriert. Der Rückstand wird durch Dickschichtchromatographie gereinigt (Ethylacetat/Hexan/MeOH 12:8:1; R_f = 0,27). Nach zweifacher Entwicklung sind zwei Zonen erkennbar. Ausb.: 15 mg (50%) farbl. Öl.

3.4. 3-(5-Methoxy-1-methylpiperidin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (Diastereomerenmisch **4**)

Eine Lösung von 50 mg (0,114 mmol) **1** in 4 ml MeOH p.a. wird nach Zugabe von 10 mg PtO₂ · H₂O und 0,2 ml 0,2 N-NaOH 15 h bei 70 bar und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, mit MeOH ausgewaschen und das Filtrat i.Vak. konzentriert. Den Rückstand verteilt man zwischen Ether und gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert die wässrige Phase noch dreimal mit Ether. Die Etherextrakte wäscht man mit gesätt. NaCl-Lösung, trocknet mit Na₂SO₄, destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab und reinigt den Rückstand durch FC (Ethylacetat/Hexan/MeOH/25% NH₃ 10:15:0,5:0,1). Ausb.: 20 mg (56%) farbl. Öl; DC (s. FC) R_f = 0,22; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 1714 (C=O).

3.5. 3-(1-Methyl-5-oxopiperidin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**5**)

Eine Lösung von 28 mg (0,089 mmol) **3a** in 1 ml Aceton wird nach Zugabe von 0,5 ml 2 N-NaOH 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Man verteilt die Mischung zwischen gesättigter NaHCO₃-Lösung und Ether und extrahiert noch mehrmals mit Ether. Die Etherextrakte werden jeweils mit gesättigter NaHCO₃- bzw. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. konzentriert. Ausb.: 25 mg (93%) schwach gefärbtes, lichtempfindliches Öl; DC (CHCl₃/MeOH 19:1): R_f = 0,60 (Edukt: R_f = 0,50).

3.6. 1,6-Dihydropyridin-2-ylmethylindolin **7**

Eine Lösung von 500 mg (1,68 mmol) **6a** in 5 ml THF und 2,5 ml Eisessig erwärmt man auf 40 °C, fügt zunächst 260 mg ClCO₂CH₃ und nach 10 min 100 mg NaCNBH₃ zu. Nach 30 min wird die Reagenzienzugabe in gleicher Weise wiederholt. Nach insgesamt 2 h Rühren prüft man dc (Ethylacetat/Hexan 3:2) auf Vollständigkeit der Umsetzung; ggf. ist die Reagenzienzugabe nochmals zu wiederholen. Die Mischung wird mit einem Überschuss gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur zwischen gesättigter NaHCO₃-Lösung und Ether verteilt. Man extrahiert noch

Tabelle 1: ¹³C- und DC-Daten

| | ¹³ C-NMR (50 °C, CDCl ₃), δ (ppm) | DC* |
|-----------|---|------------------------|
| 3a | 25,91; 36,83; 37,98; 52,51, 38,53; 53,51; 53,88; 54,21; 89,87, 55,43; 114,92, 122,64, 123,88, 127,78; 135,53, 142,45, 153,32, 153,50 | 0,61/0,0 ^a |
| 7 | 38,67; 39,42; 46,39; 52,82, 52,46; 53,19; 55,00; 91,25; 114,80, 114,73; 127,90, 124,0, 122,54; 142,10, 134,28, 130,79; 154,72, 154,07, 153,76 | 0,74/0,37 ^a |
| 8 | 38,30; 39,44; 52,55; 53,13; 56,44; 114,78; 115,00, 122,70, 124,37, 127,09; 128,50; 132,57; 136,53; 141,90, 150,12, 153,55, 155,91 | 0,20/— ^a |
| 9a | 41,04; 42,87; 52,74; 109,98, 118,95, 124,27, 125,09, 125,29, 127,83; 132,30; 136,43; 153,07, 151,19, 150,60 | 0,26/0,70 ^b |
| 14 | 37,48; 38,54; 38,98; 52,57; 52,99; 53,15; 53,81; 112,55, 114,93, 122,68, 124,00, 128,17; 140,08, 133,50; 142,0; 154,12, 153,50; 206,02 | 0,50/0,74 ^c |
| 15 | 33,33, 34,90, 36,35; 52,46, 52,31; 54,01; 114,89, 122,70, 123,80, 128,17; 142,20, 133,42; 156,80, 153,63; 206,90, 204,12 | 0,15/— ^c |

* R_f-Produkt/R_f-Edukt; Fließmittel: EtAc/Hexan ^a) 3:2 bzw. ^c) 1:1; ^b) EtAc/Hexan/MeOH 3:2:0,25

Tabelle 2: ¹H-NMR- und MS-/IR-Daten von 2–5, 7–15

| | ¹ H-NMR (CDCl ₃), δ ppm, J (Hz) | MS, m/z (%); IR (Film) v |
|--------------|---|---|
| 2a | 1,85–1,72 (m, 2 H, CH ₂ -Brücke), 2,07–1,98 und 2,30–2,22 (je m, je 1 H, 3'-H), 2,34 (s, 3 H, N-CH ₃), 2,66 (m, 1 H, 2'-H), 3,11–3,07 (m, 2 H, 6'-H), 3,44–3,35 (m, 1 H, 3-H), 3,53 (s, 3 H, =C-OCH ₃), 3,84 (s, 3 H, N-CO ₂ CH ₃), 4,13 und 3,70 (je dd, J = 9,40/11,10 bzw. 5, 90/11,10, 2 H, 2-H), 4,61 (t, J = 3,90, 1 H, 4'-H), 6,96 (dt, J = 1,00/7,50, arom. H, 5-H), 7,22–7,13 (m, arom. H, 4-H, 6-H), 7,85–7,68 (verbreit., s, arom. H, 7-H). | a) CI: 345 (M ⁺ +29, 3), 317 (M ⁺ +1, 100), 285 (5), 199 (30), 167 (5), 149 (5), 126 (5); b) EI: 316 (M ⁺ , 10), 231 (7), 175 (10), 149 (15), 126 (55), 57 (100) |
| 3a | 50 °C: 2,04 und 1,49 (je m, je 1 H, CH ₂ -Brücke), 2,25–2,18 und 1,98 (je m, 2 H, 3'-H), 2,35 (s, 3 H, N-CH ₃), 2,78 (m, 1 H), 3,18 und 3,09 (je dq, J = 1,40/16,40 bzw. 0,9/16,40, je 1 H, 6'-H), 3,52 (s, 3 H, =C-OCH ₃), 3,54–3,46 (m, 1 H, 3-H), 3,83 (s, 3 H, N-CO ₂ CH ₃), 4,15 und 3,69 (je dd, J = 9,40/11,10 bzw. 6,00/11,10, 2 H, 2-H), 4,60 (t, J = 3,70, 1 H, 4'-H), 6,96 (dt, J = 1,00/7,50, arom. H 5-H), 7,20–7,12 (m, 2 arom. H, 4-H, 6-H), 7,84–7,66 (verbreit, s, 1 arom. H, 7-H) | a) CI: 345 (M ⁺ +29, 3), 317 (M ⁺ +1, 100), 285 (5), 149 (5), 126 (5); b) EI: 316 (M ⁺ , 10), 149 (15), 126 (55), 57 (100) |
| 2b/3b | 50 °C: 1,52 (ddd, J = 7,00/8,70/14,00, 0,5 H, Het-CH ₂), 1,83 (t-ähnl. 1 H), 2,13–1,98 (m, 1,5 H, Het-CH ₂), 2,33–2,24 (m, 1 H), 2,70–2,60 (m, 1 H), 2,75 und 2,74 (je s, je 1,5 H, Ind-N-CH ₃), 2,99–2,93 (m, 1 H), 3,14–3,08 (m, 2 H, 6'-H), 3,36–3,35 (je s, je 1,5 H, Py-N-CH ₃), 3,37–3,23 (m, 1 H, 3-H), 3,49 (t, J = 8, 40, 1 H, 2-H), 3,54 und 3,53 (je s, je 1,5 H, OCH ₃), 4,62 (m, 1 H, 4'-H), 6,48 u. 6,47 (je d, je J = 7,80, je 0,5 H, 7-H), 6,68 u. 6,67 (je dt, je J = 1,00/7,50, je 0,5 H, 5-H), 7,12–7,04 (m, 2 H, 4-H, 6-H). | a) CI: 273 (M ⁺ +1, 100), 149 (10), 128 (55), 126 (30), 110 (10); b) EI: 272 (M ⁺ , 50), 257 (5), 167 (10), 149 (20), 131 (50), 128 (65), 126 (100), 110 (60); |
| 4 | 50 °C: 1,71–1,52 (m, 3 H), 1,93–1,77 (m, 2 H), 2,33 und 2,29 (je s, je 1,5 H, N-CH ₃), 2,42–2,13 (m, 3 H), 2,88–2,82 (m, 1 H), 3,37 und 3,35 (je s, je 1,5 H, Pip-OCH ₃), 3,55–3,44 (m, 2 H), 3,71–3,61 (m, 1 H), 3,85–3,84 (je s, je 1,5 H, N-CO ₂ CH ₃), 4,20–4,12 (q-ähnl., 1 H, 5'-H), 6,97 u. 6,96 (je dt, je J = 1,00/7,50, je 0,5 H, 5-H), 7,21–7,11 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 7,85–7,65 (s, arom. H, 7-H). | a) CI: 319 (M ⁺ +1, 100), 287 (20), 279 (20), 225 (65), 167 (20), 149 (70), 113 (40), 105 (70); b) EI: 310 (M ⁺ , 10), 302 (15), 287 (20), 167 (35), 149 (60), 143 (35), 128 (100) |
| 5 | (d ₆ -Aceton, 50 °C): 1,97–1,89 und 1,69–1,62 (je m, je 1 H, Het-CH ₂ /3'-H), 2,24 –2,10 (m, 2 H, Het-CH ₂ /3'-H), 2,43–2,36 (m, insges. 5 H, 4'-H, darin bei 2,37: s, 3 H, N-CH ₃), 3,02–2,96 (m, 1 H, 2'-H/3-H), 3,21 und 3,11 (je d, je J = 15,38, 2 H, 6'-H), 3,60–3,55 (m, 1 H, 3-H/2'-H), 3,78–3,75 (m, 1 H, 2-H), 3,79 (s, 3 H, N-CO ₂ CH ₃), 4,17 (dd, J = 9,40/11,12, 1 H, 2-H), 7,16 und 6,96 (je t, je J = 7,50, je 1 arom. H, 6-H und 5-H), 7,26 (d, J = 7,50 Hz, arom. H, 4-H), 7,74 (br, s, arom. H, 7-H) | EI: 302 (M ⁺ , 30), 287 (15), 139 (10), 198 (10), 167 (20), 149 (20), 112 (65), 84 (75), 57 (100); IR: v (cm ⁻¹): 1714 (C=O) |
| 7 | (50 °C): 3,16 und 2,60 (je dd, J = 4,50/14,70 bzw. 9,40/14,70, je 1 H, Het-CH ₂), 3,50–3,41 (m, 1 H, 3-H), 3,81–3,75 (m, 1 H, 2-H), 3,83, 3,75 und 3,60 (je s, je 3 H, Ind-N-CO ₂ CH ₃ , Py-N-CO ₂ CH ₃ und Py-OCH ₃), 4,00 (überl. d, J = 15,80, 1 H, 6'-H), 4,04 (überl. dd, J = 9,90/11,10, 1 H, 2-H), 4,26 (d, J = 15,80, 1 H, 6'-H), 5,51 und 4,93 (je d, je 6,00, je 1 H, 3'-H und 4'-H), 6,95 (dt, J = 1,00/7,40, 1 H, 5-H), 7,21–7,15 (m, 2 arom. H, 4-H und 6-H), 7,85–7,65 (s, arom. H, 7-H) | a) CI: 359 (M ⁺ +1, 10), 299 (100), 192 (10), 183 (30), 176 (40), 123 (25); b) EI: 176 (20), 123 (100), 117 (20), 108 (25); IR: v (cm ⁻¹) = 1715, 1694 (C=O) |
| 8 | (50 °C): 2,85–2,44 und 3,34–2,85 (je verbr. s, je 1 H, BH ₂ CN), 3,50 und 3,27 (je dd, J = 6,00/14,70 bzw. 8,40/14,70, je 1 H, He-CH ₂), 3,78 (dd, J = 4,70/11,10, 1 H, 2-H), 3,83 (s, 3 H, N-CO ₂ CH ₃), 3,94–3,87 (m, 1 H, 3-H), 3,95 (s, 3 H, Py-OCH ₃), 4,03 (dd, J = 9,00/11,10, 1 H, 2-H), 6,98–6,91 (m, 2 H, 4-H und 5-H), 7,23 (d, 1 H, 3'-H), 7,23–7,19 (m, 1 H, 6-H), 7,53 (dd, J = 2,80/ 8,80, 1 H, 4'-H), 7,85–7,76 (br, s, 1 H, 7-H), 8,46 (d, J = 2,80, 1 H, 6'-H) | a) CI: 338 (M ⁺ +1, 40), 311 (15), 299 (100), 267 (5), 123 (20); b) EI: 337 (M ⁺ , 5), 299 (5), 267 (5), 123 (100), 108 (25); IR: v (cm ⁻¹) = 2431 (B-H), 1706 (C=O) |
| 9a | (50 °C): 2,94 und 3,15 (je dd, J = 6,41/13,68, je 1 H, Het-CH ₂), 3,28 (dd, J = 6,41/ 8,98, 1 H, 2-H), 3,54 (t, J = 8,98, 1 H, 2-H), 3,74–3,66 (m, 1 H, 3-H), 6,67–6,61 (m, 2 H, 5-H und 7-H), 6,88 (d, J = 7,27, 1 H, 4-H), 7,02–6,98 (m, u. a., J = 8,55, 2 H, 6-H, 3'-H), 7,15 (dd, J = 2,56/8,55, 1 H, 4'-H), 7,20–5,50 (breit, 2 H, NH, OH), 8,22 (d, J = 2,56, 1 H, 6'-H) | a) CI: 255 (M ⁺ +29, 3), 227 (M ⁺ +1, 100), 118 (5), 109 (20); b) EI: 118 (20), 109 (100) |
| 9b | 2,72 (s, 3 H, N-CH ₃), 2,95 (dd, J = 8,98/13,68, 1 H, Het-CH ₂), 3,08 (dd, J = 5,99/8,98, 1 H, 2-H), 3,18 (dd, J = 6,41/13,68, 1 H, Het-CH ₂), 3,28 (t, J = 8,98, 1 H, 2-H), 3,65–3,58 (m, 1 H, 3-H), 6,49 (d, J = 7,69, 1 H, 7-H), 6,66–6,62 (m, 1 H, 5-H), 6,88 (d, J = 7,27, 1 H, 4-H), 7,12–7,05 (m, u. a., J = 8,55, 2 H, 6-H, 3'-H), 7,23 (dd, J = 2,57/8,55, 1 H, 4'-H), 8,26 (d, J = 2,57, 1 H, 6'-H). | CI: 241 (M ⁺ +1, 100), 132 (45); IR: v (cm ⁻¹) = 3400–3200 (OH) |
| 10 | (50 °C): 3,22 und 2,98 (je dd, J = 5,56/14,11 bzw. 8,98/14,11, je 1 H, Het-CH ₂), 3,81–3,78 (überl. dd, 1 H, 2-H), 3,93 und 3,81 (je überl. s, je 3 H, Py-OCOCH ₃ und N-CO ₂ CH ₃), 3,96–3,90 (überl. m, 1 H, 3-H), 4,06 (dd, J = 8,97/10,68, 1 H, 2-H), 6,95–6,91 (t-artig, 1 H, 5-H), 7,00 (d, J = 7,69, 1 H, 4-H), 7,19 (t-ähnlich, J ~ 7,5, 1 H, 6-H), 7,08 (d, J = 8,55, 1 H, 3'-H), 7,46 (dd, J = 2,99/8,55, 1 H, 4'-H), 7,77 (s, 1 H, 7-H), 8,47 (d, J = 2,99, 1 H, 6'-H) | a) CI: 371 (M ⁺ +29, 10), 343 (M ⁺ +1, 100), 327 (5), 285 (10) 267 (2), 167 (15); b) EI: 311 (2), 267 (1), 167 (100), 108 (40); IR: v (cm ⁻¹) = 1767, 1713 (C=O); |
| 11 | (50 °C): = 3,03–3,00 (t-ähnl., 2 H, 4'-H), 3,18 und 2,68 (je dd, J = 5,80/14,30 bzw. 8,90/14,30, je 1 H, CH ₂ -Brücke), 3,46–3,39 (m, 1 H, 3-H), 3,79 (s, 3 H, Py-N-CO-OCH ₃), 3,84 (s, 3 H, Ind-N-CO-OCH ₃), 3,85 (s, 3 H, OCO-OCH ₃), 4,02 und 3,85–3,79 (dd bzw. m, J = 9,50–11,30, je 1 H, 2-H), 4,92 (t, J = 4,10, 1 H, 3'-H), 6,96 (dt, J = 1,00/7,50, 1 H, 5-H), 6,99 (s, 1 H, 6'-H), 7,22–7,16 (m, 2 H, 4-H und 6-H), 7,45 (verbr. s, 1 H, 7-H) | CI: 403 (M ⁺ +1, 5), 343 (M ⁺ -OCOCH ₃ , 10), 228 (65), 176 (100); b) EI: 402 (M ⁺ , 15), 343 (M ⁺ -OCO-CH ₃ , 25), 227 (30), 176 (100), 167 (50), 144 (25), 117 (45) |

| | ¹ H NMR (CDCl ₃), δ ppm, J (Hz) | MS, m/z (%); IR (Film) ν |
|----|--|---|
| 12 | (50 °C): 3,86, 3,84 u. 3,77 (je s, je 3 H, OCO–OCH ₃ , Ind–N–CO–OCH ₃ u. Py–N–CO–OCH ₃), 3,21 u. 2,66 (je dd, J = 4,70/14,96 bzw. 9,41/14,96, je 1 H, CH ₂ -Brücke), 3,52–3,45 (m, 1 H, 3-H), 4,06 u. 3,79–3,76 (dd bzw. m, J = 11,11/9,83, je 1 H, 2-H), 4,44 u. 4,20 (je d, je J = 16,24, je 1 H, 6'-H), 5,51 (d, J = 5,98, 1 H, 4'-H), 5,78 (d, J = 5,98, 1 H, 3'-H), 6,96 (t, J = 7,26, 1 H, 5-H), 7,21–7,17 (m, 2 H, 4-H u. 6-H), 7,75 (verbr. s, 1 H, 7-H) | CI: 403 (M ⁺ +1, 12), 228 (100), 176 (80), 149 (15), 105 (35); b) EI: 402 (M ⁺ , 15), 343 (M ⁺ –OCOCH ₃ , 15), 287 (10), 277 (20), 176 (100), 149 (45), 117 (40) |
| 13 | 2,95–2,50 und 3,20–2,95 (je s, je 1 H, BH ₂ CN), 3,57 und 3,40 (je dd, J = 5,99/14,53 bzw. 8,12/14,53 Hz, je 1 H, CH ₂ -Brücke), 3,86 (s, 3 H, N–OCOCH ₃), 4,00 (s, 3 H, OCO–OCH ₃), 4,00–3,92 (m, 1 H, 3-H), 4,08 und 3,83 (je dd, J = 8,98/11,12 bzw. 4,28/11,12 Hz, je 1 H, 2-H), 6,98–6,94 (m, 2 H, 4-H und 5-H), 7,27–7,23 (m, 1 H, 6-H), 7,32 (d, J = 8,55 Hz, 1 H, 3'-H), 7,78 (verbr. s, 1 H, 7-H), 7,94 (dd, J = 2,56/8,55 Hz, 1 H, 4'-H), 8,83 (d, J = 2,56 Hz, 1 H, 6'-H) | a) CI: 343 (M ⁺ +1, 35), 301 (20), 300 (25), 225 (30), 174 (25), 167 (25), 105 (100); b) EI: 302 (10), 287 (15), 257 (10), 167 (50), 57 (100); IR: ν (cm ⁻¹) = 2433 (B–H), 2249 (CN), 1778, 1714 (C=O) |
| 14 | (50 °C): 2,93 (dd, J = 0,90/5,40, 2 H, 4'-H), 3,16 u. 2,71 (je dd, J = 4,10/15,20 bzw. 9,20/15,20, je 1 H, CH ₂ -Brücke), 3,52–3,44 (m, 1 H, 3-H), 3,72 (dd, J = 5,40/11,20, 1 H, 2-H), 3,77 (s, 3 H, Py–N–CO–OCH ₃), 3,83 (s, 3 H, Ind–N–CO–OCH ₃), 4,12 und 3,82 (je d, je J = 18,40, je 1 H, 6'-H), 4,02 (dd, J = 9,70/11,20, 1 H, 2-H), 5,38 (tt, J = 0,90/4,50, 1 H, 3'-H), 6,96 (dt, J = 1,10/~7,70, 1 H, 5-H), 7,13 (d, J ~ 7,70, 1 H, 4-H), 7,20 (t, J ~ 7,70, 1 H, 6-H), 7,82–7,66 (s, 1 H, 7-H) | a) CI: 345 (M ⁺ +1, 12), 176 (100), 170 (30); b) EI: 344 (M ⁺ , 8), 176 (100), 144 (30), 117 (65); IR: ν (cm ⁻¹) = 1714 (C=O) |
| 15 | (50 °C): 2,78–2,68 (m, 5 H, 1'-H, 3'-H, 4'-H), 3,57 (dd, J = 5,80/11,40, 1 H, 2-H), 2,95 (dd, J = 4,70/17,80, 1 H, 1'-H), 3,69 (s, 3 H, N–CO–OCH ₃), 3,80–3,72 (m, 1 H, 3-H), 3,82 (s, 3 H, Ind–N–CO–OCH ₃), 4,12 (d, J = 5,00, 2 H, 6'-H), 4,22 (dd, J = 9,60/11,40, 1 H, 2-H), 5,34 (verbr. s, 1 H, NH), 6,95 (dt, J = 1,00/7,50, 1 H, 5-H), 7,08 (d, J ~ 7,50, 1 H, 4-H), 7,22–7,17 (t, J ~ 7,50, 1 H, 6-H), 7,83–7,67 (s, 1 H, 7-H); | a) CI: 363 (M ⁺ +1, 100), 331 (M ⁺ –OCH ₃ , 10), 270 (10), 176 (40); b) EI: 362 (M ⁺ , 15), 330 (8), 176 (55), 175 (100), 117 (35); IR: ν (cm ⁻¹) = 1735–1690 (C=O) |

mehrmals mit Ether, wäscht die Etherextrakte jeweils mit gesättigter NaHCO₃- bzw. NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel i.Vak. Der Rückstand wird durch FC gereinigt. 1. Fraktion: **7**; ggf. 2. Fraktion: Edukt **6a** (Fl. jeweils Ethylacetat/Hexan 1 : 1), bzw.: Boran-Addukt **8** (Fl. Ethylacetat), alle R_f-Werte s. u. Nach Abdampfen der Eluate i.Vak. kristallisiert man den jeweiligen Rückstand aus wenig Ether.

3.6.1. 3-(5-Methoxy-1-methoxycarbonyl-1,6-dihydropyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**7**; 1. Fraktion)

Ausb.: 240 mg (40%); Schmp. 110 °C.

3.6.2. Borankomplex **8** (2. Fraktion)

Ausb.: 320 mg (56%); Schmp. 135 °C.

3.7. Etherspaltungen

3.7.1. 6-(2,3-Dihydro-1-H-indol-3-ylmethyl)-pyridin-3-ol (**9a**)

Eine Lösung von 300 mg (1,01 mmol) **6a** in 5,5 ml 49% HI wird 24 h auf 100 °C erhitzt, anschließend mit H₂O verdünnt und – nach Entfärben durch Ascorbinsäurezusatz – zweimal mit Ether gewaschen. Man überschichtet die Mischung mit Ethylacetat und neutralisiert mit festem NaHCO₃; die evtl. wieder auftretende Färbung wird durch erneute Zugabe von Ascorbinsäure entfernt. Man extrahiert die Mischung mehrmals mit Ether, wäscht die organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird aus Ethylacetat/Ether kristallisiert; aus der Mutterlauge kann durch FC noch etwas Produkt gewonnen werden. Ausb.: 214 mg (94%); Schmp. 138 °C. C₁₄H₁₄N₂O

3.7.2. 6-(1-Methyl-2,3-dihydro-1-H-indol-3-ylmethyl)-pyridin-3-ol (**9b**)

Aus 300 mg (1,18 mmol) **6b**/5,5 ml 49% HI wie vorstehend; Ausb.: 255 mg (90%); DC (Ethylacetat/Hexan 3 : 2); R_f = 0,20 (Edukt: R_f = 0,30).

3.8. 3-(5-Methoxycarbonyloxy-pyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**10**)

Eine Lösung von 73 mg (0,32 mmol) **9a** in 1 ml THF und 10 ml Ether wird mit dem gleichen Volumen gesättigter NaHCO₃-Lösung unterschichtet und unter Rühren bei Raumtemperatur mit einem großen Überschuss ClCO₂CH₃ versetzt. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts (DC-Kontrolle) trennt man die organische Phase ab und extrahiert noch zweimal mit Ether. Die organischen Phasen werden mit jeweils gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der ölige Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (Fließm. s. DC) gereinigt. Ausb.: 90 mg (82%) farbl. Öl; DC (Ethylacetat/Hexan 3 : 2); R_f = 0,56.

3.9. Dihydropyridin-2-ylmethylindoline **11** und **12** sowie Boranaddukt **13**

Analog **7** (s. 3.6.) aus 90 mg (0,262 mmol) **10**. Das Produktgemisch wird durch FC (EtAc/Hexan = 2 : 3) getrennt.

3.9.1. 3-(1-Methoxycarbonyl-5-methoxycarbonyloxy-1,4-dihydropyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**11**)

Ausb.: 7 mg (7%), farbl. Öl; DC (EtAc/Hexan = 3 : 2); R_f = 0,72.

3.9.2. 3-(1-Methoxycarbonyl-5-methoxycarbonyloxy-1,6-dihydropyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**12**)

Ausb.: 27 mg (26%) farbl. Öl; DC (EtAc/Hexan = 3 : 2); R_f = 0,66; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 1765, 1714 (C=O).

3.9.3. 18-Boranaddukt (**13**)

Nur zu Beginn der Umsetzung nachweisbar. DC (EtAc/Hexan = 3 : 2) R_f = 0,31.

3.10. Spaltung des Enolethers **7**

131 mg (0,366 mmol) **7** werden in 3 ml einer Mischung aus 20 ml Aceton und 5 g Phosphorsäure gelöst und die Lösung 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verteilung zwischen Wasser und Ether extrahiert man die Mischung mehrfach mit Ether, wäscht die vereinigten Etherphasen mit jeweils gesättigter NaHCO₃- und NaCl-Lösung und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand durch FC (EtAc/Hexan = 1 : 1) getrennt.

3.10.1. 3-(1-Methoxycarbonyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**14**)

Ausb.: 55 mg (71%); 36 mg Edukt werden zurückgewonnen farbl. Öl.

3.10.2. 3-(6-Methoxycarbonylamino-2,5-dioxohexyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**15**)

Ausb.: 38 mg (29%), Schmp. 75 °C (Ether).

¹ Aus der Dissertation W. Erdle, München 1998. 34. Mitt.: s. Lit. [1]

Literatur

- Reimann, E.; Erdle, W.: *Pharmazie* **55**, 907 (2000)
- Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5434 (1975)
- Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N.: *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7102 (1976)
- Clark, G. J.; Deady, L. W.: *Austr. J. Chem.* **34**, 927 (1981)
- Reimann, E.; Erdle, W.; Unger, H.: *Pharmazie* **54**, 418 (1999)

Eingegangen am 10. März 2000
Angenommen am 15. Juni 2000

Univ.-Prof. Dr. Eberhard Reimann
Department für Pharmazie
Zentrum für Pharmaforschung
Butenandstr. 5–13
81377 München
ebrei@cup.uni-muenchen.de