

71. Der FISCHER'sche Indolringschluss mit 1,3-disubstituierten 4-Piperidonen¹⁾

7. Mitteilung über synthetische Indolverbindungen [1]

von A. Ebnöther, P. Niklaus und R. Süess

Pharmazeutisch-Chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel

(7. II. 69)

Summary. Treatment of the arylhydrazones of 1,3-disubstituted 4-piperidones with ethanolic hydrogen chloride (FISCHER reaction conditions) affords 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[3,4-a]-indolets in good yields. During catalytic hydrogenation in the presence of protons these tetrahydropyrimido-indoles are split into 2-(2-methylamino-ethyl)-indolets. The formation of these tricyclic products can be explained by rearrangement immediately following the normal FISCHER reaction. If the substituent at the piperidine nitrogen is an acyl group, normal or rearranged products are formed, depending on the nature of the 3-substituent.

Bei der FISCHER'schen Indolsynthese werden aus Phenylhydrazenen von Aldehyden oder Ketonen je nach Substitution der Carbonylverbindung Indole oder auch Indolenine [2] gebildet. Werden Phenylhydrazone 1,3-disubstituierter Piperidone **1** eingesetzt, so kann mit der Bildung von 1,2,3,4-Tetrahydro-5H-pyrido[4,3-b]indolen **2** oder von 1,3,4,9b-Tetrahydro-2H-pyrido[4,3-b]indolen **3** gerechnet werden.

In zwei Arbeiten sind schon FISCHER'sche Indolsynthesen mit 1,3-disubstituierten Piperidonen beschrieben. KUCHEROVA & KOCHETKOV [3] wollen beim Umsatz des Phenylhydrazons und des *p*-Äthoxyphenylhydrazons von 1,3-Dimethyl-4-piperidon mit äthanolischer Salzsäure γ -Carboline erhalten haben. ROSNATTI & PALAZZO [4] führten die Reaktion mit dem Phenylhydrazon von 3,5-Diäthyl-1-methyl-4-piperidon durch und geben für das Reaktionsprodukt die Struktur des 4,9b-Diäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-2H-pyrido[4,3-b]indols, also einer Verbindung vom Typus **3** an.

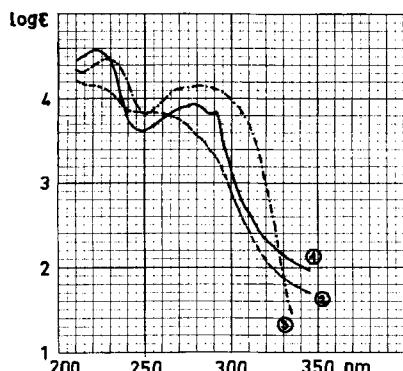


Fig. 1. UV.-Spektren von **4b**, **11** und **13** in Methanol

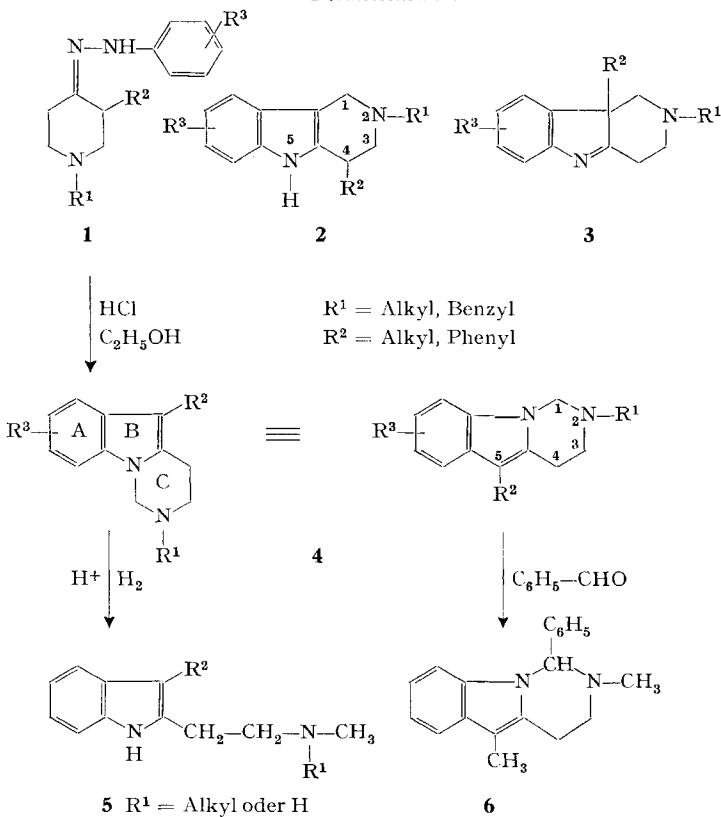
Kurve 1: 2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-phenyl-5H-pyrido[4,3-b]indol (**13**)

Kurve 2: 2-Äthoxycarbonyl-1,3,4,9b-tetrahydro-9b-methyl-2H-pyrido[4,3-b]indol (**11**)

Kurve 3: 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**4b**)

1) Teilweise vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 28. September 1968 in Einsiedeln; Autoreferat: Chimia 22, 493 (1968).

Formelschema 1

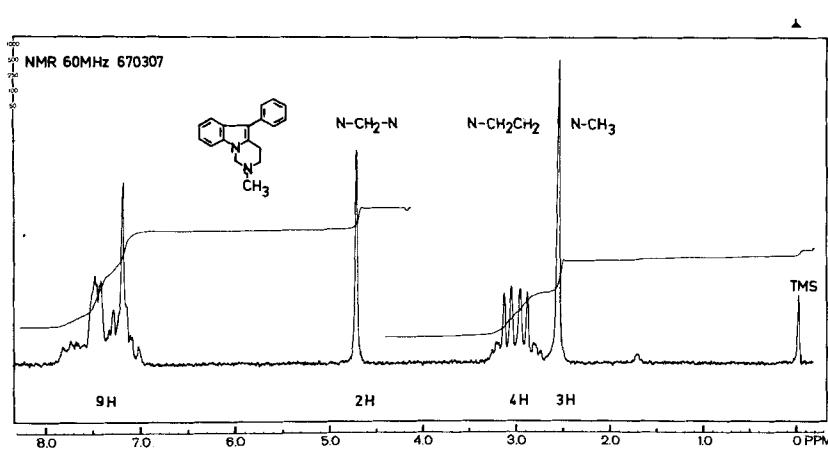


Wir stellten nun fest, dass die aus den Phenylhydrazenen **1** beim Behandeln mit äthanolischer Salzsäure mit guten Ausbeuten entstehenden Reaktionsprodukte nicht die erwarteten Strukturen **2** oder **3** besitzen. Es werden vielmehr, wie die Spektren und die chemischen Eigenschaften beweisen, 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[3,4-a]indole **4** gebildet.

So entsteht z.B. aus 1-Methyl-3-phenyl-4-piperidon-phenylhydrazon (**1b**) Verbindung **4b** ($R^1 = CH_3$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = H$), deren UV.-Spektrum mit den Maxima bei 228 und 282 nm (Fig. 1) deutlich auf ein Indol hinweist und somit Formel **3** ausschliesst; aber auch die Struktur eines Indols **2** kann nicht in Frage kommen, da im IR.-Spektrum die für solche Indole charakteristische NH-Streckschwingungsbande bei ca. 3460 cm^{-1} und im NMR.-Spektrum (Fig. 2) das Signal eines mit D_2O austauschbaren Protons fehlen. Aus dem NMR.-Spektrum²⁾ ergeben sich folgende Strukturelemente:

N-CH ₃	Singulett	2,50 δ (3 H)
N-CH ₂ -CH ₂ -R	<i>A₂B₂</i> -System	ca. 3,0 δ (4 H)
N-CH ₂ -R'	Singulett	4,70 δ (2 H)

2) Chem. Verschiebung in δ -Werten: ppm, interner Standard Tetramethylsilan, δ TMS = 0.

Fig. 2. NMR-Spektrum von 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl[3,4-a]indol (4b) in CDCl_3

Das Singulett bei $4,70\delta$ erscheint für eine $\text{N}-\text{CH}_2$ -C-Gruppe bei zu tiefem Feld [5]. Gut vereinbar mit den erhaltenen Daten ist jedoch Formel **4b**, da hier die Methylengruppe durch zwei N-Atome substituiert ist und sich auch noch im entschirmenden Bereich des Phenylringstromes befindet. Sämtliche von uns hergestellten und in Tabelle 1 (s. unten) zusammengefassten 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[3,4-a]indole zeigen im NMR-Spektrum das für die Methylengruppe im Ring C charakteristische scharfe Signal bei ca. $4,7\delta$ (als Hydrochlorid bei ca. $5,5\delta$).

Tabelle 1. 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[3,4-a]indole der Formel 4

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Derivat	Sdp./Torr bzw. Smp. Lösungsmittel	Aus- beute	N-CH ₂ -N Signal δ	NMR. ²⁾ Lösungs- mittel
4a	CH_3	CH_3	H	Base Hydrochlorid	$138^\circ/0,06$ 202° (Zers.) Methanol/Äther	78%	4,57 5,38	CDCl_3 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$
4b	CH_3	C_6H_5	H	Base Hydrochlorid	$152-154^\circ$, Methylenchlorid/ Äthanol $215-217^\circ$ (Zers.) Äthanol	71 %	4,70 5,55	CDCl_3 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$
4c	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	H	Hydrochlorid	$182-184^\circ$ (Zers.) Methanol	80 %	4,72	CDCl_3
4d	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	C_6H_5	H	Base	$120-121^\circ$ Methanol	51 %	4,78	CDCl_3
4e	CH_3	CH_3	7- CH_3	Hydrochlorid	204° (Zers.) Methanol	56 %		
4f	CH_3	CH_3	7-Cl	Base	$99-101^\circ$ Äthanol	77 %	4,59	CDCl_3
4g	CH_3	C_6H_5	7-Br	Base	$141-143^\circ$ Äthanol	73 %	4,72	CDCl_3

Auch die chemischen Eigenschaften stimmen mit Struktur **4** gut überein. Gegen Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid sind die Verbindungen stabil. Bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Protonen wird jedoch glatt 1 H₂ aufgenommen, wobei unter Ausbildung einer N-CH₃-Gruppe in Stellung 1 unsubstituierte Indole entstehen, z. B. aus **4b** 2-(2-Dimethylamino-äthyl)-3-phenyl-indol (**5b**) (UV.: Indolspektrum, λ_{max} 224,5 und 278,5 nm; IR.: NH-Bande bei 3460 cm⁻¹; NMR.: Singulett für 6 H bei 2,32 δ , in CDCl₃). Bedeutet in Formel **4** R¹ = Benzyl, so wird nicht nur Ring C geöffnet, sondern auch die Benzylgruppe hydrogenolytisch entfernt. In Tabelle 2 sind die so hergestellten Isotryptamine **5** zusammengestellt.

Tabelle 2. 2-(2-Methylamino-äthyl)-indole **5**, die durch katalytische Hydrierung von Verbindungen **4** hergestellt wurden

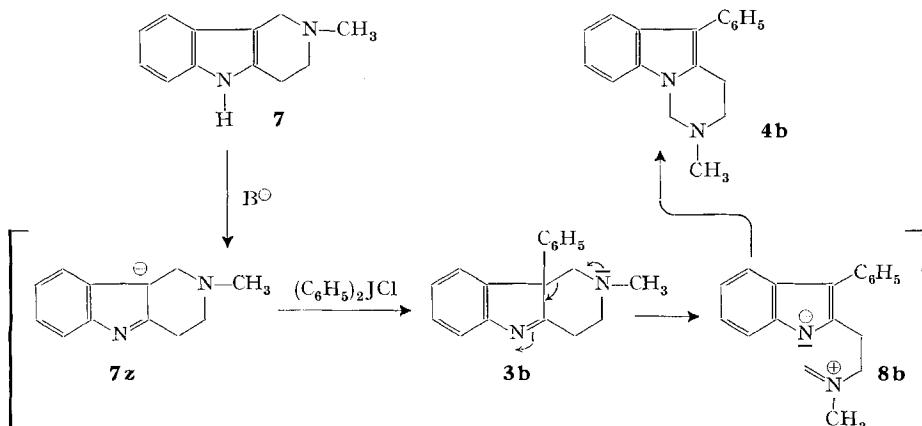
Nr.	R ¹	R ²	Derivat	Smp.	Lösungsmittel	Ausbeute
5a	CH ₃	CH ₃	Hydrochlorid	214–215°	Äthanol	Quantitativ
5b	CH ₃	C ₆ H ₅	Hydrochlorid	220°	Äthanol	90%
5c	H	CH ₃	Hydrochlorid	203–204° (Zers.)	Äthanol/ Äther	54%

Typisch für die Methylendiamin-Gruppierung ist auch die Reaktion mit Benzaldehyd. Als maskierter Formaldehyd lässt sich die Methylengruppe gegen die Benzylidengruppe austauschen. Wir erhielten z. B. beim Erhitzen von **4a** (R¹, R² = CH₃, R³ = H) mit überschüssigem Benzaldehyd in einer Ausbeute von 30% 1,2,3,4-Tetrahydro-2,5-dimethyl-1-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**6**) (NMR.: Singulett für -CH bei 5,88 δ , in CDCl₃).

1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[3,4-a]indole sind bisher nicht beschrieben worden. Es sind beständige Verbindungen, die, falls die Reste R nicht zu gross sind, ohne Zersetzung destilliert werden können. Sie bilden gut kristallisierende Monosalze, die sich jedoch in Gegenwart von Wasser langsam zersetzen.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**4b**) konnten wir auch noch auf einem zweiten Weg, aus 3-Methyl- γ -carbolin (**7**) und Diphenyljodoniumchlorid in Gegenwart von Butyllithium, in einer Ausbeute von 56% erhalten.

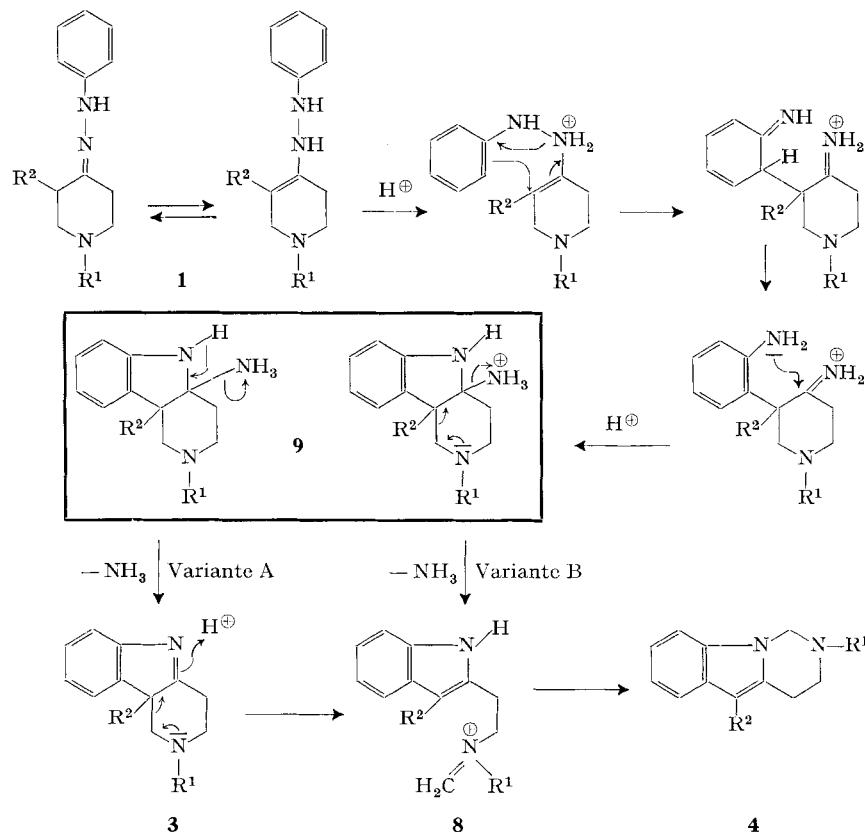
Formelschema 2



Als Zwischenprodukt muss dabei das über das tautomere Anion **7z** gebildete 9b-Phenylindolenin **3b** angenommen werden. An dieser Verbindung kann nun in einer Art RETRO-MANNICH-Reaktion die Bindung 1-9b gelöst werden³⁾, worauf sich das entstehende offene Iminiumderivat **8b** durch Cyclisierung zu **4b** stabilisiert.

Ein ähnlicher Reaktionsmechanismus muss auch für die Bildung der 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[3,4-a]indole aus den Phenylhydrazenen **1** angenommen werden. Wendet man das für die FISCHER'sche Indol- bzw. Indolenin-Synthese noch heute gültige ROBINSON'sche Reaktionsschema [2] auf Phenylhydrazone 1,3-disubstituierter 4-Piperidone **1** an, so ergibt sich Formelschema 3. Es erscheint dabei als Zwischenprodukt ein Amino-dihydroindol **9**. Dieses kann wie bei der normalen FISCHER'schen Indoleninsynthese Ammoniak verlieren, wobei das Indolenin **3** gebildet wird (Variante A), das sich dann, wie schon oben beschrieben, über **8** zu **4** umlagert. **9** erfüllt aber auch die konstitutionellen Voraussetzungen, um das Ammoniak nach Art eines Einschritt-Fragmentierungsmechanismus [7] auszustossen (Variante B). In diesem Fall wird **8** direkt aus **9** gebildet. Ohne genaueres Studium kann weder die eine noch die andere Variante bevorzugt werden.

Formelschema 3



³⁾ Ähnliche Spaltungen sind bei Indolalkaloiden mehrmals beobachtet worden, vgl. z. B. [6].

Eine Umlagerung von **3** oder **9** zu den 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[3,4-a]indolen **4** kann nur erfolgen, wenn das freie Elektronenpaar des Piperidinstickstoffes mobil ist und für die Ausbildung einer Iminiumverbindung **8** zur Verfügung steht. Elektronegative Substituenten am Piperidinstickstoff ($R^1 = \text{CO-CH}_3, \text{COOC}_2\text{H}_5$ usw.) sollten daher eine Umlagerung zu den Tetrahydropyrimido[3,4-a]indolen unmöglich machen oder doch bedeutend erschweren. Erwartungsgemäß erhielten wir aus 1-Äthoxycarbonyl-3-methyl-4-piperidon-phenylhydrazone (**10a**) beim Behandeln mit äthanolischem Chlorwasserstoff in 66-proz. Ausbeute 2-Äthoxycarbonyl-1,3,4,9b-tetrahydro-9b-methyl-2H-pyrido[4,3-b]indol (**11**), also ein Indolenin. Die Struktur **11**

Formelschema 4

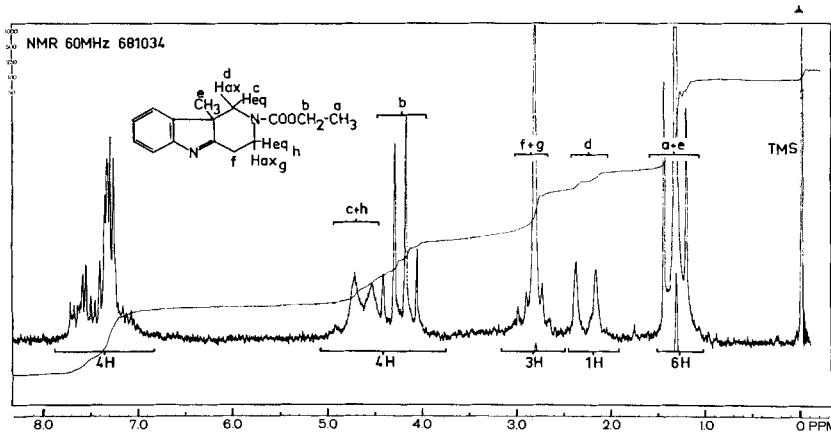
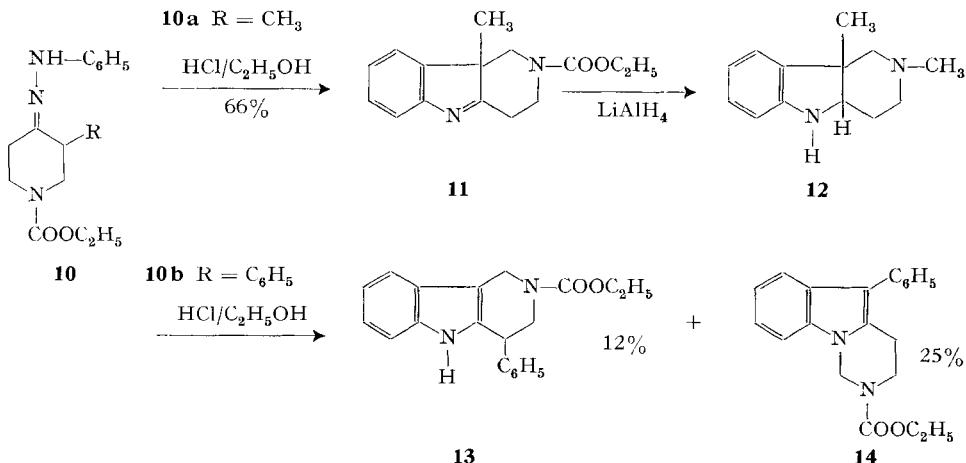


Fig. 3. NMR-Spektrum von 2-Äthoxycarbonyl-1,3,4,9b-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-b]indol (**11**) in CDCl_3

⁴⁾ Mit Natriumborhydrid wird nur die Indolenindoppelbindung reduziert, ohne dass die Äthoxycarbonylgruppe angegriffen wird. Ausbeute 77%. Die Reduktionen verlaufen sterisch einheitlich.

folgt aus den Spektren (UV.: Indoleninspektrum, s. Fig. 1; NMR.: s. Fig. 3) und aus der Tatsache, dass es sich mit Lithiumaluminiumhydrid praktisch quantitativ zum 1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-2,9b-dimethyl-2H-pyrido[4,3-b]indol (**12**) reduzieren lässt⁴⁾ (Formelschema 4, s. S. 634).

Etwas anders verhielt sich die 3-Phenylverbindung **10b**. Aus dem komplexen Reaktionsgemisch konnten durch Chromatographie an Silicagel in Ausbeuten von 12 bzw. 25% 2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-phenyl-5H-pyrido[4,3-b]indol (**13**) (UV.: Indolspektrum, s. Fig. 1; IR.: NH-Bande bei 3470 cm^{-1} (CHCl_3)), also ein normales FISCHER'sches Indolringschlussprodukt, und 2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**14**) (UV.: Indolspektrum λ_{max} 227 und 282 nm; NMR. vgl. Fig. 4), ein Umlagerungsprodukt, abgetrennt werden. Die Konstitution ergibt sich auch hier aus den Spektren und der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, wobei in beiden Fällen nur die Äthoxycarbonylgruppe zur Methylgruppe reduziert wird; **14** liefert dabei **4b**.

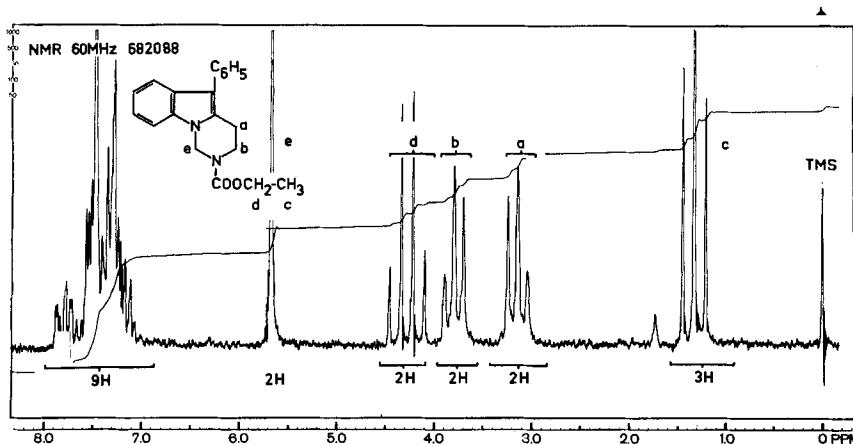


Fig. 4. NMR-Spektrum von 2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**14**) in CDCl_3

Die Umlagerung eines Indolenins in ein Indol ist mit einem Energiegewinn verbunden, da es sich um den Übergang eines nichtaromatischen Systems in ein aromatisches handelt. Der Energiegewinn und damit auch die Tendenz zur Umlagerung ist bei **10b**, wo R^2 Phenyl bedeutet, grösser, da in diesem Fall R^2 in das entstehende aromatische System miteinbezogen wird, womit das unterschiedliche Verhalten von **10a** und **10b** erklärt wird.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind im offenen Röhrchen auf dem Apparat nach TOTOLI bestimmt und nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in einem BECKMAN-Spektralphotometer, Modell DK 2, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer, Modell 21 mit Gitter, und die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-Spektrometer, Modell A 60, bei 60 MHz aufgenommen. Sämtliche in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten sowie alle im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen sind durch richtige Mikroanalysen belegt.

1. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**4b**): Zu einer Lösung von 105 g 1-Methyl-3-phenyl-4-piperidon [8] in 300 ml Äthanol tropft man unter Eiskühlung 68 g Phenyl-

hydrazin. Man kocht 30 Min. unter Rückfluss, verdampft das Lösungsmittel und übergiesst den Eindampfrückstand mit 400 ml 4N äthanolischer Salzsäure. Das Gemisch wird 15 Min. unter Rückfluss gekocht, dann abgedampft und der Rückstand in wässriger Kaliumcarbonatlösung/Chloroform verteilt. Nach Trocknen der organischen Lösung über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 104 g (71% d.Th.) sauber kristallisierendes 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**4b**), Smp. 152–154° (Methylenchlorid/Äthanol); Smp. des *Hydrochlorids* 215–217° (Zers.) (Äthanol).

Nach genau derselben Methode werden die Verbindungen **4a** und **4c** bis **4g** (Tabelle 1) hergestellt.

2. *Phenylierung von 3-Methyl-γ-carbolin mit Diphenyljodoniumchlorid*: 10 ml einer 20-proz. Lösung von Butyllithium in Hexan werden in einer Rührapparatur vorgelegt. Unter Trockeneis-Kühlung wird eine Lösung von 3,68 g 3-Methyl-γ-carbolin (**7**) in 30 ml Xylo zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und heizt kurz zum Rückfluss. Das Gemisch wird abgekühlt, worauf 12,7 g Diphenyljodoniumchlorid zugesetzt werden. Nun wird 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlt und filtriert vom Niederschlag ab. Das Filtrat wird abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Der dunkle, kristallisierende Rückstand wird an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/Äthanol 49:1 werden insgesamt 2,93 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**4b**) (56%) eluiert, welche mit dem oben durch Umsetzung von 1-Methyl-3-phenyl-4-piperidon-phenylhydrazon mit äthanolischer Salzsäure erhaltenen Produkt in jeder Bezeichnung identisch sind.

3. *Hydrogenolytische Spaltung der 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[3,4-a]indole (**4**)*. – 2-(2-Dimethylamino-äthyl)-3-methyl-indol (**5a**): Eine Aufschlammung von 10,0 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2,5-dimethyl-pyrimido[3,4-a]indol-hydrochlorid (**4a**) in 80 ml Methanol wird unter Verwendung von RANEY-Nickel im PARR-Apparat bei 50°/5 Atü während 6 Std. hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat ab. Den Rückstand führt man mit ges. Kaliumcarbonatlösung in die freie Base über und erhält nach üblicher Aufarbeitung 8,6 g (100%) eines kristallisierenden, viskosen Öls. Smp. des *Hydrochlorids* 214–215°.

Nach genau derselben Methode werden die Verbindungen **5b** und **5c** (Tabelle 2) hergestellt.

4. 1,2,3,4-Tetrahydro-2,5-dimethyl-1-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**6**): 10,0 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2,5-dimethyl-pyrimido[3,4-a]indol (**4a**) werden mit 5,9 g frisch destilliertem Benzaldehyd 18 Std. unter Stickstoff auf 160° erwärmt. Man chromatographiert das dunkle Reaktionsgemisch an 450 g Silicagel, wobei mit Chloroform 4,2 g (30%) 1,2,3,4-Tetrahydro-2,5-dimethyl-1-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**6**) eluiert werden. Smp. des *Hydrochlorids* 164–166° (Zers.) (Äthanol/Äther).

5. 2-Äthoxycarbonyl-1,3,4,9b-tetrahydro-9b-methyl-2H-pyrido[4,3-b]indol (**11**): In das siedende Gemisch von 450 g Chloracilsäure-äthylester und 1250 ml Benzol tropft man innerhalb 90 Min. 381 g 1,3-Dimethyl-4-piperidon [9] und kocht dann 4 Std. unter Rückfluss. Die abgekühlte Lösung wird nacheinander mit 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser ausgezogen und nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Den Rückstand destilliert man mit einer WIDMER-Kolonne im Hochvakuum und erhält 470 g (85%) 1-Äthoxycarbonyl-3-methyl-4-piperidon als farbloses, viskoses Öl vom Sdp. 95°/0,03 Torr.

10 g 1-Äthoxycarbonyl-3-methyl-4-piperidon werden mit 6,0 g Phenylhydrazin in 25 ml Äthanol bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 1 Std. fügt man 5 ml Petroläther zu und lässt während einer weiteren Stunde im Kühlschrank auskristallisieren. Smp. des *Phenylhydrazons* **10a**: 112°. Erhalten 15 g (90%).

15,0 g 1-Äthoxycarbonyl-3-methyl-4-piperidon-phenylhydrazon werden mit 120 ml 5,0N äthanolischer Salzsäure übergossen und 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung verfärbt sich dabei dunkel und es fällt ein Niederschlag aus. Nun wird eingedampft. Beim Behandeln des Rückstandes mit kaltem Wasser scheidet sich teerartige Substanz ab, welche abgetrennt und verworfen wird. Die wässrige Lösung wird mit Benzol extrahiert, die benzolische Lösung mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen verbleiben 9,3 g (66%) rötlich gefärbtes Öl, welches nach NMR.-Spektrum und DC. (Silicagel-Platte: Fließgemisch 75% Äther, 25% Petroläther mit Wasser gesättigt) einheitlich ist und die im Titel genannte Substanz darstellt.

6. *1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-2,9b-dimethyl-2H-pyrido[4,3-b]indol* (**12**): 9,2 g 2-Äthoxycarbonyl-1,3,4,9b-tetrahydro-9b-methyl-2H-pyrido[4,3-b]indol (**11**) werden in 300 ml abs. Äther unter Verwendung von 3,0 g Lithiumaluminiumhydrid 16 Std. unter Rückfluss reduziert. Unter Trockeneis kühlung tropft man 50 ml gesättigte wässrige Natriumsulfatlösung zu, filtriert und dampft das Filtrat ein. Das verbleibende, kristallisierende Öl ergibt aus Äthanol/Äther 7,1 g (98%) reines 1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-2,9b-dimethyl-2H-pyrido[4,3-b]indol (**12**) vom Smp. 136°.

7. *Der Ringschluss mit 1-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-4-piperidon-phenylhydrazon*

1-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-4-piperidon. – a) 8-Methyl-6-phenyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]-decan: 355 g 1-Methyl-3-phenyl-4-piperidon-hydrochlorid werden in 1000 ml Benzol mit 230 ml Äthylenglykol und 8 g *p*-Toluolsulfonsäure 8 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Die abgespaltene Menge Wasser beträgt nach dieser Zeit 30 ml (Theorie = 28,5 ml). Die untere Schicht des Kolbeninhaltes wird mit ges. Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Das verbleibende Öl destilliert man in einem HICKMANN-Kolben: 355 g (96%) viskoses Öl, Sdp. 95–98°/0,07 Torr.

b) *8-Äthoxycarbonyl-6-phenyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan*: Zu 355 g 8-Methyl-6-phenyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan in 1500 ml Benzol werden unter Röhren und Kochen am Rückflusskühler 500 g Chlorameisensäure-äthylester in 45 Min. getropft, wobei eine intensive Gasentwicklung (Abspaltung von Methylchlorid) stattfindet. Dann wird noch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird mit 2N Salzsäure, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschliessend mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab, wobei 398 g (90%) einer kristallisierenden Verbindung erhalten werden, die nicht charakterisiert und ohne weitere Reinigung verseift werden.

c) *Verseifung*: 398 g 8-Äthoxycarbonyl-6-phenyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan werden unter Röhren 7 Std. in einem Gemisch von 1500 ml 4N Salzsäure und 500 ml Äthanol gekocht. Dann wird unter leicht verminderter Druck das Äthanol abgedampft. Man nimmt in Benzol auf, wäscht mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet die Benzolschicht über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab, wobei 307 g (91%) 1-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-4-piperidin als viskoses Öl, Sdp. 145°/0,1 Torr; gas-chromatographisch rein.

2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**14**) und *2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-phenyl-5H-pyrido[4,3-b]indol* (**13**): 34 g 1-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-4-piperidon in 30 ml Äthanol werden tropfenweise mit 15 g Phenylhydrazin versetzt. Man hält 1 Std. bei Raumtemperatur, kocht kurz auf und verdampft anschliessend das Äthanol. Das verbleibende zähe Öl (rohes **10b**) wird mit 250 ml 4,5N äthanolischer Salzsäure übergossen, wobei es unter Wärmeentwicklung in Lösung geht und ein feiner Niederschlag ausfällt. Nun wird 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, worauf die dunkle Lösung zur Trockne verdampft wird. Den Rückstand verteilt man in Benzol/Wasser. Die benzolische Phase wird mit Wasser, dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser ausgeschüttelt. Dann trocknet man über Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand (37 g dunkles, zähes Öl) wird an 1000 g Silicagel MERCK chromatographiert. Mit Chloroform werden zuerst 9,2 g (24,9%) *2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol* (**14**), Smp. 141° (Äthanol), eluiert. Anschliessend erhält man mit demselben Lösungsmittel 4,5 g (12,1%) *2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-phenyl-5H-pyrido[4,3-b]indol* (**13**), Smp. 205–207° (Aceton/Petroläther).

8. *Lithiumaluminiumhydridreduktion der Verbindungen **13** und **14**.* – a) *1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-phenyl-5H-pyrido[4,3-b]indol*: 900 mg 2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-phenyl-5H-pyrido[4,3-b]indol (**13**) werden mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml Tetrahydrofuran 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 500 mg (68%) kristallisiertes 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-phenyl-5H-pyrido[4,3-b]indol, Smp. 167–169° (aus Benzol).

b) *1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol* (**4b**): Aus 2-Äthoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**14**) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wie unter a) wird 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5-phenyl-pyrimido[3,4-a]indol (**4b**) erhalten. Ausbeute 93%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 6. Mitteilung: ANDRÉ P. STOLL & F. TROXLER, *Helv.* **51**, 1813 (1968).
 - [2] B. ROBINSON: «The FISCHER Indole Synthesis», *Chem. Reviews* **63**, 373 (1963).
 - [3] N. F. KUCHEROVA & N. K. KOCHETKOV, *J. Gen. Chemistry* **26**, 3511 (1956) (Transl.).
 - [4] V. ROSNATTI & G. PALAZZO, *Gazz. chim. ital.* **84**, 644 (1954).
 - [5] VARIAN NMR. Spectra Catalog, Nr. 104.
 - [6] R. B. WOODWARD u. Mitarbeiter, *Tetrahedron* **19**, 247 (1963), Fussnote 22.
 - [7] C. A. GROB, *Experientia* **13**, 126 (1957); *Chemistry & Ind.* **1958**, 757.
 - [8] K. HOHENLOHE-OEHRINGEN & D. SAFFER, *Mh. Chem.* **92**, 316 (1961); A. A. PATCHETT & F. F. CIARUSO, *J. med. Chemistry* **4**, 390 (1961).
 - [9] D. R. HOWTON, *J. org. Chemistry* **10**, 277 (1945).
-

72. [¹⁸O]-Studien zur Carboxylbeteiligung bei der sauren Hydrolyse von γ -substituierten Carbonsäuren

1. Mitteilung: Zum Sauerstoffaustausch von γ -Lactonen in saurer Lösung
von H. Moll

Institut de Chimie Organique de l'Université de Lausanne

(12. II. 69)

Summary. Specifically [¹⁸O]-labelled γ -valerolactone and 4-methyl- γ -valerolactone were submitted to tracer equilibration in dilute mineral acid at reflux temperature. Though under these conditions the two lactones are known to be hydrolyzed to the extent of about 25% to the corresponding γ -hydroxy acids only the «tertiary» 4-methyl derivative lost its alkoxyl label whereas the unsubstituted «secondary» one retained it. – This may be understood on the base of two alternative mechanisms possible for lactone reformation.

The results permit a quantitative evaluation of the amount of carboxyl-participation during acid hydrolysis of 4-substituted carboxylic acids to 4-monoalkylated γ -butyrolactones.

Aliphatische Carbonsäuren mit einem nucleofugen Substituenten am C-4-Atom werden in wässriger saurer Lösung zu den entsprechenden γ -Lactonen solvolytiert. Die Lactonbildung kann sowohl über 4-Hydroxysäuren als Zwischenprodukte verlaufen, als auch durch direkten nucleophilen Angriff der Carboxylgruppe auf das C-4-Atom (Nachbargruppenbeteiligung) zustande kommen. Eine Unterscheidung der beiden Reaktionswege ist oft durch kinetische Studien möglich, da in der Regel die Reaktion mit Nachbargruppenbeteiligung viel rascher als die nucleophile Verdrängung des Substituenten durch das Lösungsmittel ist [1]. Die kinetische Methode muss jedoch versagen, wenn beide Reaktionswege gleichzeitig und mit vergleichbaren Geschwindigkeiten (z. B. $-N_2^+$ als austretende Gruppe [2]) durchlaufen werden. In solchen Fällen sollte es möglich sein, mit Hilfe von [¹⁸O]-Markierung der Carboxylgruppe und einer quantitativen Bestimmung der Tracerverteilung im Reaktionsprodukt (γ -Lacton) das Ausmass der Nachbargruppenbeteiligung zu erfassen. Sauerstoffisotopen wurden für ähnliche Zwecke schon erfolgreich eingesetzt [1] [3]; allerdings fehlen bis jetzt Beispiele, bei denen als Reaktionsprodukt ein γ -Lacton in saurer Lösung gebildet wird.

Bei der sauren Hydrolyse des Substrates **1**-[carboxyl-bis-¹⁸O] entsteht, wenn beide Reaktionswege gleichzeitig durchlaufen werden, ein Gemisch der γ -Lactone