

183. Pyrazolo [1,5-*a*]indole

10. Mitteilung über metallorganische Reaktionen und Folgeprodukte¹⁾²⁾

von Adrian Marxer und Max Siegrist³⁾

Chemische Forschung der Division Pharma der CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel

(31. V. 79)

Pyrazolo [1,5-*a*]indoles

Summary

Treatment of 1-(2-heteroaroyl or aroyl-phenyl)-pyrazoles (**3**) with potassium hydroxide in 95% ethanol or with sodium ethanolate in ethanol produces a novel ring closure to new 4-hydroxy-4-(4-heteroaryl or aryl)-4*H*-pyrazolo [1,5-*a*]indoles **5** and **6** (*Table 1*). A 2, 3, or 4-pyridyl at position 4 is easily reduced yielding the 4-(2, 3, or 4-piperidyl)-derivatives **7** and **8** (*Table 2*). Water is split off from these piperidyl-derivatives **7** or **8** to give the piperidylidene derivatives **9** or **10** (*Table 3*) which may be considered as heterocyclic analogues to known tricyclic psychopharmaceuticals with antidepressant or neuroleptic activities.

In der 8. Mitteilung dieser Reihe [2] haben wir gezeigt (*Schema 1*), dass 1-Phenylpyrazol (**1**, R=H) durch magnesiumorganische Verbindungen, wie Äthylmagnesiumbromid, mit hoher Ausbeute in *ortho*-Stellung des Phenylringes deprotoniert wird unter Bildung von **2**, während Butyllithium unter gleichen Bedingungen hauptsächlich eine Deprotonierung in Stellung 5 des Pyrazolringes ergab. Die magnesiumorganische Verbindung **2** lieferte mit aromatischen und heteroaromatischen Nitrilen Ketone der Formel **3**.

Bei Versuchen zur Charakterisierung der Isonicotinoylverbindung **3a** wurde erstmals beobachtet, dass dieses Keton mit Kaliumhydroxid oder Na-Äthanolat in Äthanol in eine isomere Verbindung übergeht (IR.), die anstelle der Keto- eine Alkoholfunktion enthält.

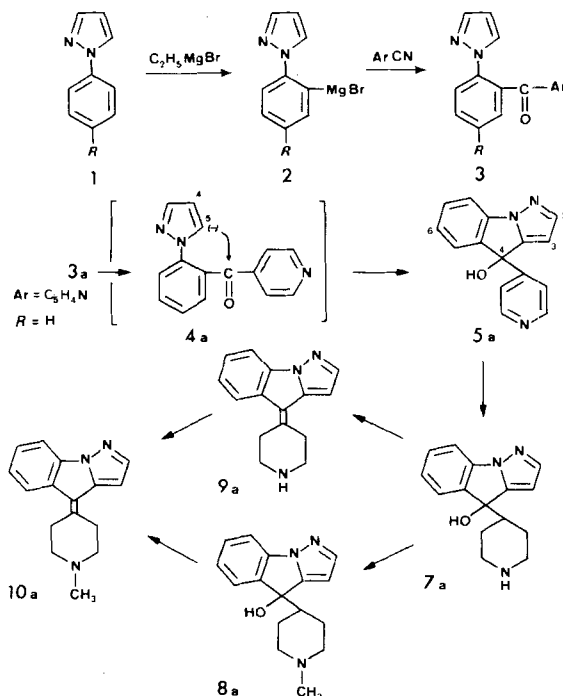
Die analytischen und spektralen Daten zeigten, dass diesem Alkohol die Formel des 4-(4-Pyridyl)-4-hydroxy-4*H*-pyrazolo [1,5-*a*]indols (**5a**), eines Ringschlussproduktes von **4a** zukommt. Insbesondere das NMR.-Spektrum (siehe *Tabellen*) belegt diese Formel. In der Verbindung **3a** erscheint nämlich das Proton am Pyrazol-C(4) als charakteristisches Triplett (vgl. [2], dort Verbindung **5b**) mit einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6,18$ ppm, während das entsprechende Proton an C(3) der neuen Verbindung **5a** ein Dublett bei 6,25 ppm zeigt. Das zweite

¹⁾ 9. Mitt. s. [1].

²⁾ Unter Verwendung von Teilen aus der Dissertation M.S., Universität Bern, 1971.

³⁾ Gegenwärtige Adresse: c/o Ciba-Geigy AG, Werk Kaisten, 4436 Kaisten.

Schema 1



Pyrazolproton in **5a** ist unter dem Multipllett der Aromaten als Dublett bei 7,63 ppm sichtbar mit einer Kopplungskonstante von 2 Hz⁴). In **5a** fehlt somit das Proton an C(5) des ursprünglichen Pyrazolringes. Die Isomerisierung **3a** → **5a** lässt sich über das Anion **4a** unter intramolekularem nucleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe formulieren.

Die durch Cyclisierung von **3** neu erschlossenen Verbindungen kommen als potentiell neue Psychopharmaka in Frage, ein Grund, sie eingehender zu untersuchen.

In der *Tabelle 1* sind einige der hergestellten Pyrazolo[1,5-*a*]indole aufgeführt (**5a-5f** und **6**). Bemerkenswert ist ihre Beständigkeit: der Ringschluss ist weder sauer noch alkalisch reversibel. Die Schmelzpunkte sind 50–100° höher als die der Ausgangsketone.

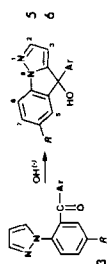
Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft der Pyrazolo-indole vom Typ **5** ist der saure Charakter der OH-Gruppe: im Gegensatz zu Triphenylmethanol sind sie in verdünnter NaOH- bzw. KOH-Lösung löslich⁵) und werden mit 2N CH₃COOH unverändert wieder freigesetzt. Wir haben bei anderer Gelegenheit beobachtet⁶),

⁴) $J_{3,4} = 1,9$ Hz; $J_{4,5} = 2,5$ Hz [3]. (Diese Werte stimmen auch mit denen von *Batterham* [4] überein.) Die Differenz der beiden Werte ist so gering, dass damit allein keine Aussage über die Ringschluss-Stelle möglich ist.

⁵) **5a** bildet beim Verreiben mit 2N oder 5N NaOH- bzw. KOH-Lösung erst ein unlösliches Na- oder K-Salz, das beim Verdünnen in Lösung geht.

⁶) Nicht publizierte Untersuchungen.

Tabelle 1. 4-Hydroxy-4-(heteroaryl bzw. aryl)-pyrazolo[1,5-a]indole



No.	R	Ar	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analyse			¹ H-NMR. (δ = ppm)	MS. (M ⁺ in m/z)	Smp.	Bemerkungen
				%C	%H	%N		IR.		
5a	H		C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O (249,26)	Ber. 72,27 Gef. 72,32	4,45 4,51	16,86 16,67	7,63 (d, H-C(2)); 6,25 (d, H-C(3)); 6,95 (OH)	MS.: 249 IR.: kein CO bei 1690 cm ⁻¹ OH: stark assoziiert 2300-3600 cm ⁻¹	222-223°	aus Äthanol
5a · HCl	H		C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O (285,72)	Ber. 63,05 Gef. 62,84	4,25 4,39	12,41 12,31			250-253° (Zers.) 267-268°	aus Äthanol- Essigester Rohprodukt, aus Ring- schluss, mit Eisessig gefällt
5b	Cl		C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O (283,72)	Ber. 63,50 Gef. 63,35	3,55 3,60	14,81 14,75				
5b · HCl	Cl		C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O (320,18)	Ber. 56,27 Gef. 56,07	3,46 3,55	13,12 13,22	13,12 13,22		259-261° (Zers.)	aus Äthanol
5c	OCH ₃		C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ (279,29)	Ber. 68,80 Gef. 68,50	4,69 4,75	15,05 15,10			237-240°	aus Äthanol
5c · HCl	OCH ₃		C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ (315,77)	Ber. 60,86 Gef. 60,58	4,47 4,62	13,31 13,21	11,23 11,12		256° (Zers.)	aus Äthanol
5d	CH ₃		C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O (263,29)	Ber. 72,98 Gef. 72,86	4,98 5,15	15,96 15,77	7,80 (d, H-C(2)); 6,37 (d, H-C(3)); 2,37 (s, CH ₃)		250-251°	aus Alkohol
5d · HCl	CH ₃		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₃ O (249,26)	Ber. 72,27 Gef. 72,04	4,45 4,42	16,86 16,81		IR.: OH stark assoziiert 2300-3600 cm ⁻¹	275-276° (Zers.) 130-131°	aus Äthanol aus Äther
5e	H		C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O (285,72)	Ber. 63,05 Gef. 62,89	4,23 4,24	14,71 14,66			219-222° (Zers.)	aus Äthanol/ Essigester
5f	H		C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O (249,26)	Ber. 72,27 Gef. 72,40	4,45 4,42	16,86 16,79	7,60 (d, H-C(2)); 6,20 (d, H-C(3)); 6,60 (s, OH)	IR.: OH stark assoziiert 2300-3600 cm ⁻¹ MS.: 249	184-185°	aus Äthanol
5f · HCl	H		C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O (285,72)	Ber. 63,05 Gef. 63,40	4,22 4,26	14,71 14,55			213-215° (Zers.)	aus Äthanol
6	H		C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O (248,27)	Ber. 77,40 Gef. 77,31	4,87 4,78	11,28 11,44	7,72 (d, H-C(2)); 6,32 (d, H-C(3))	IR.: kein C=O, OH: 3500 cm ⁻¹	180-181°	aus Äthanol

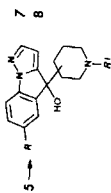


Tabelle 2. 4-Hydroxy-4-(x-piperidyl)-pyrazolo[1,5-a]indole

No.	Ausg.- Mat.	R	x in (x-pipe- ridyl)	R'	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analyse			¹ H-NMR. in δ = ppm	MS. M ⁺ in m/z	Smp.	Bemerkun- gen
						%C	%H	%N				
7a	5a	H	4	H	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O (255,32)	Ber. 70,58 Gef. 70,55	6,71 6,75	16,46 16,29			226°	aus Äthanol/ Essigester
7a · HCl		H	4	H	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O (291,79)	Ber. 61,74 Gef. 61,69	6,22 6,26	14,40 14,40	7,88 (d) 6,55 (d) OH: 6,45 NH: 9,16	255 + 36	249-250° (Zers.)	aus Äthanol
8a	7a	H	4	CH ₃	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O (269,34)	Ber. 71,34 Gef. 70,88	7,11 7,00	15,60 15,22			150-152°	aus Benzol. Analyse des Rohproduk- tes
8a · HCl		H	4	CH ₃	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O (305,80)	Ber. 62,84 Gef. 62,58	6,59 6,76				227-228° (Zers.)	aus Äthanol/ Essigester
7b · HCl	5b	Cl	4	H	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O + H ₂ O (326,23 + 18,02)	Ber. 52,34 Gef. 52,26	5,56 5,61	12,21 11,69		289 + 36 (ein ³⁵ Cl)	185-186°	aus Äthanol/ Essigester Prod. ent- hält Kristall- wasser od. Kristallö- sungsmittel, nur teilweise i. HV. ent- fernbar, hy- groscopisch.

7c · HCl	5c	OCH ₃	4	H	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ (321,81)	Ber. Gef.	59,72 60,01	6,26 6,26	11,02 11,32	285 + 36	209°	aus Äthanol/ Essigester Krist. nur mit 1 Äquiv. Wasser, im HV. ent- fernbar
7d	5d	CH ₃	4	H							258–260° ^{c)}	
7e · HCl	5e	H	3	H	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O (291,79)	Ber. Gef.	61,74 61,51	6,22 6,53	14,40 14,40	12,15 12,31	228° (Zers.)	aus Äthanol/ Essigester
8e	7e	H	3	CH ₃	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O (269,34)	Ber. Gef.	71,34 71,16	7,11 7,12	15,60 15,73	269	181–185°	aus Essig- ester
8e · HCl		H	3	CH ₃	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O (305,80)	Ber. Gef.	62,84 63,05	6,59 6,66	13,74 13,48	11,59 11,59	247–249° (Zers.)	aus Äthanol/ Essigester. Kristallisiert auch mit 1/2 H ₂ O. F 225° Zers.
7f · HCl	5f	H	2	H ^{a)}	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O (291,79)	Ber. Gef.	61,74 61,75	6,22 6,41	14,40 14,44	256 (d, H–C(3)); + 36 8,84 (NH ₂)	221°	aus Äthanol/ Essigester ^{b)}

a) Methylierung von 7f zu R' = CH₃ führt zu Umlagerung, über die wir später berichten.

b) Nebenprodukt 11 vgl. Schema 2.

c) Rohprodukt aus 2N CH₃COOH-Lösung mit NaOH-Lösung freigesetzt und direkt für 10d verwendet (vgl. Tab. 3).

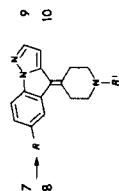


Tabelle 3. 4-(4-Piperidyliden)-4H-pyrazolo[1,5-a]indole

No.	Ausg.- Mat.	R	R'	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analyse			NMR. (in δ = ppm)	MS. (M^+ in m/z)	Smp.	Bemerkungen
					%C	%H	%N				
9a · HCl	7a	H	H	$C_{15}H_{16}ClN_3$ (273,77)	Ber. 65,81 Gef. 65,85	5,89 5,96	15,35 15,50			281–283°	aus Äthanol/ Wasser 4:1 ^a)
10a	8a	H	CH ₃	$C_{16}H_{17}N_3$ (251,32)	Ber. 76,46 Gef. 76,18	6,82 6,62	16,72 16,61		251	Öl langsam krist.	Krist. langsam
10a · HCl		H	CH ₃	$C_{16}H_{18}ClN_3$ (287,79)	Ber. Gef.				251 + 36 ^b	262–265°	aus Äthanol/ Wasser 9:1
9b · HCl	7b	Cl	H	$C_{15}H_{15}Cl_2N_3$ (308,21)	Ber. Gef. 58,46 58,30	4,91 5,05		7,8 (d, H–C(2)); 6,65 (d, H–C(3)); 7,9 (s, H–C(5)); 9,6 (NH)		> 300°	aus Äthanol
10b	9b	Cl	CH ₃							142°	Rohbase
10b · HCl				$C_{16}H_{17}Cl_2N_3$ (322,24)	Ber. Gef. 59,64 58,70	5,32 5,39	13,04 12,50		285 + 36 (ein ³⁵ Cl)	288°	aus Äthanol ^c)

9c · 2HCl 7c	OCH ₃	H	C ₁₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O (340,25)	Ber. Gef.	56,48 56,51	5,63 5,75	12,35 12,09	20,84 20,92	267 + (2x) 36	289° Zers.	Dihydrochlorid ^{d)} ocker-gelb, aus konz. Salzsäure/Wasser 1:1.
9c · HCl	OCH ₃	H	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ O (303,79)	Ber. Gef.	63,26 63,56	5,97 5,96	11,67 11,62			280° (Zers.)	Monohydrochlorid, gelblich-weiss, aus Äthanol
9d	CH ₃	H								120–122°	aus Benzol
9d · HCl	CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ (287,79)	Ber. Gef.	66,78 66,84	6,30 6,38	14,60 14,55	12,32 12,36	251 + 36	283–285°	aus Äthanol ^{e)}
10d · HCl 9d	CH ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₂₀ ClN ₃ · H ₂ O (301,82 + 18,02)	Ber. Gef.	63,84 63,95	6,93 6,87	13,14 13,26		265 + 36	254–258°	aus Äthanol/ Essigester ^{f)}

a) Die bei b) erwähnte Anlagerung von HCl an die Doppelbindung tritt bei 9a (R' = H) bemerkenswerterweise nicht in Erscheinung.
 b) 10a lagert leicht mehr als das zur Salzbildung nötige Mol.-Äquiv. HCl an. Im MS. tritt dabei neben dem Molekel-Ion der Base, bei 251 m/z, ein Signal bei 286 m/z auf (= 287 – H oder 251 + 36 – H), das ein ³⁵Cl enthält. Die zweite Molekel HCl ist daher nicht ionogen gebunden, sondern an die Doppelbindung addiert. Natronlauge scheidet aus reinem 10a · HCl (M₁) die Base 10a ab; 10a · HCl, welches im MS. das Molekel-Ion M₂ aufweist, gibt bei gleicher Behandlung 10a und ein Harz. Basierend auf dem Chlorgehalt sind im Rohprodukt ca. 20% des Chlorid-Hydrochlorides vorhanden. Analysenreines 10a · HCl wird daraus durch Kristallisation (vgl. exper. Teil) gewonnen.

c) Das Kristallwasser ist auch i. HV. nicht völlig zu entfernen.

d) Bei der Wasserabspaltung (6N HCl, vgl. exper. Teil) entsteht aus

7c ein analysenreines Dihydrochlorid, anders gebildet als das neben 10a beobachtete Chlorid-Hydrochlorid. Die zweite Molekel HCl wird nicht an die Doppelbindung angelagert (*kein* zweites Molekel-Ionik M₂ = 302). Die zitronengelbe bis ockergelbe Farbe deutet wohl auf eine chinoiden Struktur, unter Einbezug der OCH₃-Gruppe. Diese ist an den *festen* Zustand gebunden; in alkoholisch-wässriger Lösung verschwindet die gelbe Farbe und die UV.-Spektren von Mono- und Dihydrochlorid sind identisch.

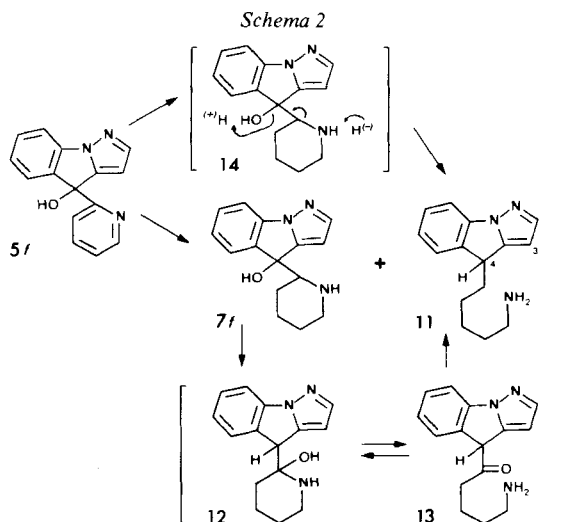
e) Auch 9d fällt primär als Dihydrochlorid an; die daraus erhaltene Base sowie das Monohydrochlorid enthalten jedoch die intakte Doppelbindung (Analyse, MS.).

f) 10d · HCl enthält 1 Molekel Wasser. Der M⁺-Pik bei 265 m/z zeigt, dass es sich um Kristallwasser und nicht um eine Anlagerung an die Doppelbindung handelt.

dass Methanole, die mit 3 Stickstoff-Heteroarylen mit 5 oder 6 Ringgliedern oder mit 2 dieser Stickstoff-Heteroaryle und einem Phenylrest substituiert sind, in Alkali löslich sind. Nach diesen empirischen Erfahrungen war zu erwarten, dass das 4-Phenyl-Derivat **6** (nur 1 Stickstoff-Heteroaryl) im Gegensatz zu **5a–5f** in Alkali unlöslich ist.

Die mannigfaltigen tricyclischen Psychopharmaka z. B. vom Typus des Amitriptylins bzw. Melitracens [5], aber auch des Chlorpromazins⁷⁾ weisen am mittleren Ring einen stark basischen Substituenten auf. Auch in Verbindungen vom Typus **5** kann der Pyridinring durch Hydrierung zum Piperidinderivat in einen stark basischen Substituenten umgewandelt werden. So wurde aus **5a** die Verbindung **7a** erhalten, welche leicht zum *N*-Methylderivat **8a** methyliert werden konnte. Aus **8a** bildete sich durch Wasserabspaltung das 4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]indol (**10a**). Zur gleichen Verbindung **10a** gelangt man auch von **7a** über **9a**. Verbindungen vom Typus **7** und **8** finden sich in *Tabelle 2*, die Wasserabspaltungsprodukte vom Typus **9** und **10** in *Tabelle 3*.

Bei der Hydrierung von 4-(2-Pyridyl)-4-hydroxy-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]indol (**5f**) wurde neben dem erwarteten tetracyclischen Piperidinderivat **7f** (*Schema 2*) eine Verbindung in 10–20% Ausbeute gefasst, die nach den analytischen und spektroskopischen Daten das tricyclische 4-(5-Aminopentyl)-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]indol (**11**) sein muss. Als mögliche Zwischenstufen könnten **12** und **13** auftreten. Der Übergang von **7f** nach **12** müsste über ein Vinylamin verlaufen, welches sehr additionsfähig ist, wie aus den Anmerkungen zu *Tabelle 3* hervorgeht. Die *Tabelle 3* enthält nur 4-Piperidylidenverbindungen. Die Abspaltung von Wasser aus den 3- oder 2-Piperidylderivaten **7e** und **7f** (*Tab. 2*) gelang nicht. Das 3-Piperidylderivat **7e** lieferte bei der üblichen wasserabspaltenden Behandlung mit 6*N* HCl wohl ein bräunliches Rohhydrochlorid und daraus eine braune ölige Base, die jedoch mit 1 Mol-Äquiv. alkoholischer Salzsäure rasch verharzte. Auch beim 2-Piperidyl-



⁷⁾ Siehe [5], S. 390.

derivat **7f** misslingen mehrere Wasserabspaltungsversuche. Analyse, IR-, NMR-, und Massen-Spektren des mit Salzsäure erhaltenen Produktes sprechen für das Vorliegen von unverändertem Ausgangsmaterial. Gerade dieser Befund macht für die Bildung von **11** den Weg über **12** unwahrscheinlich, so dass eine hydrogenolytische Spaltung nach **14** möglicherweise den Tatsachen eher entsprechen könnte.

Für die Formulierung von **11** wurde auch seine Bildung durch eine α -Ketolumlagerung, die über ein Zwischenprodukt mit einem Spiro-piperidin zu einem 4-(4-Aminobutyl)-4,5-dihydro-pyrazolo[1,5-*a*]chinolin führen müsste, in Betracht gezogen. Für **11** und gegen ein Pyrazolo[1,5-*a*]chinolin sprachen jedoch die Fragmente im MS. mit einem lückenlosen Abbau der Pentylseitenkette, die Hochauflösung zu diesem MS., die für das Fragment 155 eindeutig die Bruttoformel $C_{10}H_7N_2$ eines Pyrazolo[1,5-*a*]indol-Radikals ergab, und die 1H -NMR.-Daten. Letztere zeigten *nur ein* Benzylproton als Triplett, während ein Dihydro-pyrazolo[1,5-*a*]chinolin 2 Benzylprotonen *und* bei ungefähr gleichem Feld das H-C(α) zum Pyrazol als 2 kombinierte Triplette aufweisen müsste. Das erwähnte Triplett, entsprechend dem H-C(4) in **11**, ist durch allylische Kopplung mit H-C(3) etwas deformiert. Das Doppelresonanzspektrum bestätigt diese Zuordnung. Auch das ^{13}C -NMR.-Spektrum stimmt mit Formel **11** überein.

Auch die Methylierung des 2-Piperidinylderivates **7f** mittels Formaldehyd und Ameisensäure verlief überraschend unter Bildung einer pentacyclischen Carbonylverbindung, über die wir später berichten werden.

Den Herren Dr. H. Fuhrer und Dr. G. Rist danken wir für die Aufnahme und Diskussion der H-NMR.-Spektren, Dr. J.P. Dubois für die Massenspektren, Dr. W. Padowetz für die Durchführung der Mikroanalysen. Besonderen Dank sprechen wir den Herren J. Lampert† und P. Maag für experimentelle Mitarbeit aus.

Experimenteller Teil⁸⁾

1. – Ausgangsmaterialien. – Die Ketone der Formel **3** wurden nach [2] hergestellt.

2. – 4-Hydroxy-4(heteroaryl bzw. aryl)-4H-pyrazolo[1,5-*a*]indole **5** (Tab. 1). – *Allgemeine Methode:* 4-Hydroxy-4-(4-pyridyl)-4H-pyrazolo[1,5-*a*]indol (**5a**). Man löst 49,8 g (0,1 mol) 1-(2-Isonicotinoylphenyl)-pyrazol [2] in 500 ml Äthanol/Wasser 95:5, versetzt mit 100 g Kaliumhydroxid, kocht 4 Std. unter Rückfluss, verdünnt mit 1000 ml Wasser, filtriert und säuert mit verd. Eisessig (120 ml + 120 ml Wasser) schwach an. Dabei kristallisiert das 4-Hydroxy-4-(4-pyridyl)-4H-pyrazolo[1,5-*a*]indol aus. Es wird aus 320 ml abs. Äthanol umgelöst: 36,4 g (72% d. Th) **5a**, Smp. 222–223°.

5a-Hydrochlorid. 20 g Base, suspendiert in 100 ml Äthanol, werden mit der äquivalenten Menge äthanolischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid kristallisiert sofort aus, Smp. 250–253° (Zers.). Es ist klar löslich in Wasser, verliert beim Trocknen i.HV. geringe Mengen HCl und wird daher bei 12 Torr getrocknet.

3. – 4-Hydroxy-4(x-piperidyl)-6-R₁-4H-pyrazolo[1,5-*a*]indole **7** bzw. **8** (Tab. 2). – *Beispiel einer Hydrierung.* 4-Hydroxy-4-(4-piperidyl)-4H-pyrazolo[1,5-*a*]indol (**7a**). Eine Suspension von 24,9 g (0,1 mol) 4-Hydroxy-4-(4-pyridyl)-4H-pyrazolo[1,5-*a*]indol (**5a**) in 250 ml abs. Äthanol wird nach Zusatz von 7,5 g 5proz. Pd/C bei 120° und 100 bar H₂ hydriert. Nach 12 Std. wird auf 75° abgekühlt, vom Katalysator abfiltriert, i. V. auf ca. 50 ml eingengt und mit 50 ml Essigester versetzt. Das gebildete Kristallisat wird in 50 ml Essigester suspendiert und abgesaugt: 20 g (79%) **7a** vom Smp. 223–226°. – **7a-Hydrochlorid:** Eine Suspension von 15 g Base in 150 ml Äthanol wird mit 33 ml 2,49N HCl in Äthanol versetzt. Die entstandene Lösung wird filtriert, stark eingengt und allmählich mit Essigester versetzt, wobei das Hydrochlorid vom Smp. 249–250° praktisch quantitativ auskristallisiert.

⁸⁾ Smp. nicht korrigiert. NMR.-Spektren, 100 MHz, chemische Verschiebungen in δ (ppm).

Beispiel einer Methylierung: 4-Hydroxy-4-(N-methyl-4-piperidyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol (**8a**). Ein Gemisch von 38,3 g (0,15 mol) **7a** mit 4,95 g (0,165 mol) Paraformaldehyd und 150 ml 80proz. Ameisensäure wird 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampft i.V. ab, löst den Rückstand in 100 ml Wasser und gibt 225 ml 2N NaOH zu, worauf sich ein Öl abscheidet, das kristallisiert. Das isolierte Kristallaggregat wird pulverisiert und aus Benzol umkristallisiert: 28,3 g (70%) **8a** vom Smp. 150–152°.

8a-Hydrochlorid: Die heiss hergestellte Lösung von 18,1 g Base in 250 ml Essigester wird mit äthanolischer Salzsäure angesäuert, worauf das Hydrochlorid auskristallisiert; Smp. 227–228° (Zers.).

4-Hydroxy-4-(2-piperidyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol-hydrochlorid (7f · HCl) (vgl. Tab. 2) und **4-(5-Aminopentyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol-hydrochlorid (11 · HCl)**.

a) Die Hydrierung von 4-Hydroxy-4-(2-pyridyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol (**5f**), bei 120° durchgeführt wie die Hydrierung von **5a** zu **7a**, lieferte ein Produkt, das beträchtliche Mengen an Hexahydro-**7f** und Hexahydro-**11** enthielt (die MS.-Signale sind begleitet von um 6 m/z höheren Signalen). Das Gemisch wurde nicht aufgetrennt.

b) Eine Suspension von 24,9 g (0,1 mol) **5f** in 250 ml Äthanol wurde nach Zusatz von 7,5 g 5proz. Pd/C 12 Std. bei 80° und 100 bar H₂ hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft i.R.V. ein und überführt den harzigen, hellen Rückstand durch Lösen in Essigester und Versetzen mit 42 ml 2,55N HCl in Äthanol in ein Gemisch der Hydrochloride. Das nach einigen Std. auskristallisierende Produkt (zwischen 13 und 20 g) schmilzt bei 212–213°. Durch Auskochen mit abs. Äthanol und dann mit Chloroform wird eines der beiden Diastereoisomeren von **7f** · HCl als schwer löslicher Rückstand rein erhalten, Smp. 216–217° (höchst erreichter Smp.: 221°). Analyse und Spektren vgl. Tabelle 2. Eine unbekannte Substanz vom Mol.-Gew. 241 (MS.) bleibt, möglicherweise mit dem zweiten Isomeren, in der Mutterlauge. Die vereinigten Mutterlaugen werden i.V. auf 1/3 ihres Volumens eingedampft. Nach der Zugabe von wenig Essigester kristallisieren langsam 3 bis 15 g Rohprodukt aus vom Smp. ca. 120°, klar ab ca. 160°, das mit Chloroform ausgekocht wird, wobei **7f** · HCl ungelöst bleibt. Der Chloroformextrakt wird abgedampft und der Rückstand mit 300 ml Äthanol ausgekocht. Die filtrierte Lösung wird auf 1/2 verdampft und langsam mit Essigester versetzt. Die sich allmählich abscheidenden Kristalle (infolge der verlustreichen Reinigung nur 2 bis 6 g) vom Smp. 127–129° sind analysenreines **11** · HCl. (Das aus dem oben erwähnten Gemisch der Hydrochloride in einem Versuch freigesetzte Basengemisch kristallisierte langsam, Smp. 113–123°. Seine chromatographische Auftrennung bot keine wesentlichen Vorteile gegenüber den oben verwendeten Kristallisationsmethoden.)

¹H-NMR. (CDCl₃ + (CD₃)₂SO): 7,70 (d, 1 H, H–C(2)); 7,2–7,75 (m, 7 H, 4 arom. H + NH₃); 6,40 (d, 1 H, H–C(3)); 4,15 (t, 1 H, H–C(4)); 2,70 (t, 2 H, CH₂–NH₂); 1,2–2,2 (m, 8 H, 4 × CH₂). Doppelresonanz: Einstrahlen bei 6,40 bzw. 4,15: Allylische Kopplung von H–C(4) mit H–C(3). – ¹³C-NMR. [(CD₃)₂SO]: 38,51 (C(4)), kein weiteres Benzyl-C. Das Signal 39,59 entspricht dem C(5) der Seitenkette. – Mol.-Gew. (MS.): Ber. 241 + 36, Gef. 241 + 36. Die Fragmente sind ein Beweis für **11**: 224 = 241 (M⁺ – NH₃), 223 (M⁺ – NH₄⁺), 211 (M⁺ – CH₂NH₂), 169 (M⁺ – C₄H₈NH₂), 155 (M – C₅H₁₀NH₂). Die Hochauflösung dieses MS. ergab für jedes Fragment die erwartete Bruttoformel, insbesondere für 155 C₁₀H₇N₂.

11 · HCl: C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃	Ber. C 64,85	H 7,26	Cl 12,76	N 15,13%
(277,81)	Gef. „ 65,02	„ 7,45	„ 12,51	„ 14,96%

4. – 4-(4-Piperidyliden)-4H-pyrazolo[1,5-a]indole (Tab. 3). – 4-(4-Piperidyliden)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol-hydrochlorid (**9a** · HCl). Eine Suspension von 20 g (0,08 mol) 4-Hydroxy-4-(4-piperidyl)-4H-pyrazolo[1,5-a]indol in 200 ml 6N HCl wird 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampft i.V. ein, wäscht den kristallinen Rückstand mit Äthanol und kristallisiert ihn aus 180 ml Äthanol/Wasser 5:1: 17,9 g (81%) **9a** · HCl, Smp. 292–294°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Marxer & Th. Leutert, *Helv.* 61, 1708 (1978).
- [2] A. Marxer & M. Siegrist, *Helv.* 57, 1988 (1974).
- [3] L. D. Tensmeyer & C. Ainsworth, *J. org. Chemistry* 31, 1878 (1966).
- [4] T. J. Batterham, 'NMR-Spectra of Simple Heterocycles', S. 178, John Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto 1973.
- [5] A. Marxer & O. Schier, 'Fundamental Structures in Drug Research' in: 'Progress in Drug Research', Vol. 20, S. 395. Editor: E. Jucker, Birkhäuser, Basel 1976.