

Rudolf Kunstmann*, Ulrich Lerch, Konrad Wagner

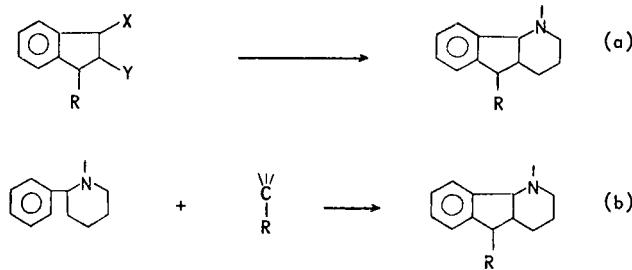
Hoechst AG, Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt/Main, West Germany

Eingegangen am 9 April, 1981

Es wird über eine neue Synthese von 5*H*-Indeno[1,2-*b*]pyridinen aus 5-Oxo-5-phenylvaleronitrilen I bzw. deren Cyclisierungsprodukten, den 6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2-onen II, berichtet. Die in Polyphosphorsäure durchgeführte Kondensation von I bzw. II mit aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyden III liefert in 5-Stellung substituierte 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one IV. Aus diesen können *u.a.* die bisher nur schwer zugänglichen 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridine X, XI leicht hergestellt werden.

J. Heterocyclic Chem., 18, 1437 (1981).

Bei der Mehrzahl der literaturbekannten Synthesen von Indeno[1,2-*b*]pyridinen wird das tricyclische System durch Ringschlußreaktion geeignet substituierter Indene (a) aufgebaut (vgl. 1-8). Dagegen finden sich nur wenige Beispiele (9,10) für die Bildung des zentralen Fünfringes im letzten Syntheseschritt (b).



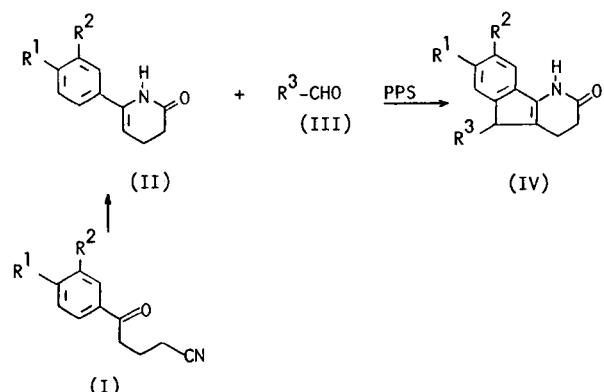
Im Zusammenhang mit Arbeiten über psychotrop wirksame Indeno[1,2-*b*]pyridine benötigten wir eine Synthese, welche in einfacher Weise die Variation des Substituenten in 5-Stellung ermöglicht. Hierfür ist eine Cyclisierungsmethode nach Gleichung (b) gut geeignet, da das substituierte C₁-Fragment den erforderlichen Substituenten R bei der Ringschlußreaktion in das Molekül einführt.

Bei der Suche nach einfach zugänglichen Ausgangsmaterialien stießen wir auf die Klasse der 6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2-one II. Ihre elektronenreiche 5-Stellung sollte einem elektrophilen Angriff z.B. durch einen Aldehyd zugänglich sein und in einem sich anschließenden zweiten Schritt unter geeigneten Bedingungen die gewünschte Cyclisierung ermöglichen.

Wir fanden, daß die Verbindungen II in Polyphosphorsäure mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyd III zur Reaktion gebracht, tatsächlich in guten Ausbeuten 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one IV ergeben (Schema 1).

6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2-one II erhält man am einfachsten durch Cyclisierung von 5-Oxo-5-phenylvaleronitrilen (11-14). Da diese Cyclisierung unter denselben Reaktionsbedingungen durchgeführt werden kann, die für die Kondensation von II mit III angewendet werden, ist

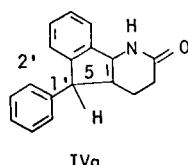
Schema 1



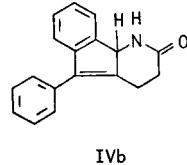
die Isolierung der Dihydropyridone II nicht erforderlich. Bei der praktischen Durchführung der Reaktion von I mit III zu den 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-onen IV ist es unerheblich, ob die Aldehyde von Anfang an dem Reaktionsansatz beigefügt werden oder zuvor die Cyclisierung zu den Phenylhydropyridonen II durchgeführt wird. Die Wahl der Substituenten im aromatischen Aldehyd unterliegt keiner Beschränkung. So sind aromatische Aldehyde, die Substituenten mit + I- oder - I-Effekt tragen, gleichermaßen der Kondensationsreaktion zugänglich.

Eine direkte Kondensation der Aldehyde III mit den Ketonitrilen I im Sinne einer Knoevenagel-Kondensation kann unter den gewählten sauren Reaktionsbedingungen ausgeschlossen werden und ist damit bei einer Eintopfreaktion keine Konkurrenzreaktion für den Cyclisierungsschritt I → II.

Die Verbindungen IV können in zwei isomeren Formen IVa und IVb vorliegen. Die Entscheidung für IVa folgt aus der im ¹³C-NMR-Spektrum (16) gefundenen Kopplung von C₅-H mit C_{1'} und C_{2'}.



IVa



IVb

Tabelle 1

1,2,3,4-Tetrahydro-5H-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one bzw. -2-thione

Verbindung R ¹	R ²	R ³	X	F in °C	Umkrist.	Ausb. in %	Verbindungen IV (X = O)		MG	Analyse Ber./Gef.
							Methode (Reaktionszeit in Std.)	Summenformel		
1	H	H	C ₆ H ₅	O	234-235	Toluol	75	A (1)	C ₁₈ H ₁₅ NO	261,33
2	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	O	256-258	Äthanol	61	A (1)	C ₁₈ H ₁₄ CINO	295,78
3	H	H	4-F-C ₆ H ₄	O	215-218	Toluol	61	A (1)	C ₁₈ H ₁₄ FNO	279,32
4	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	O	215	Methanol	45	A (3)	C ₁₉ H ₁₇ NO	275,33
5	H	H	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	O	253-255	DMF	58	A (3)	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ NO	329,33
6	H	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	287 (Z)	DMF/Äthanol	83	A (1)	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	306,33
7	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	O	196-198	Toluol/Cyclohexan	39	A (3)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	291,35
8	H	H	4-Pyridyl	O	226-230	Methanol	62	B (6)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O	262,32
9	OCH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄	O	243-245	Äthanol	62	A (5)	C ₁₉ H ₁₆ CINO ₂	325,80
10	OCH ₃	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	O	211-214	DMF/Äthanol	53	A (3)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂	305,38
11	OCH ₂	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	245-250	DMF/Methanol	64	A (2)	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	336,38
12	Cl	H	C ₆ H ₅	O	258-262 (Z)	Toluol/Petroläther	44	A (3)	C ₁₈ H ₁₄ CINO	295,78
13	OCH ₃	OCH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	308-310	DMF/Äthanol	86	A (2)	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	366,36
14	OCH ₃	OCH ₃	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	O	242-245 201-203 (Oxalat)	DMF/Äthanol Äthanol Äthanol	44 —	—	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₇ (Oxalat)	426,43
15	OCH ₃	OCH ₃	3-Pyridyl	O	248-250	Äthanol	30	B (2)	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	322,35
16	H	H	C ₆ H ₅	S	206-208	Toluol	59	E	C ₁₈ H ₁₅ NS	227,39
17	H	N	4-Cl-C ₆ H ₄	S	193-195	Toluol	70	E	C ₁₈ H ₁₄ CINS	311,84
18	OCH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄	S	202-203	Toluol/Petroläther	48	E	C ₁₉ H ₁₅ CINOS	341,87

Die dargestellten Verbindungen IV sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Für die Kondensation von II mit III wird der folgende Reaktionsmechanismus vorgeschlagen: Beim Angriff des Aldehyds III auf die elektronenreiche 5-Stellung des acylierten Enaminsystems in II entsteht das Carbinol V, das unter den Reaktionsbedingungen zum vinylogen Acylimmonium VI dehydratisiert und schließlich zum 5H-Indeno[1,2-*b*]pyridin IV cyclisiert wird (Schema 2).

Der vorgeschlagene Reaktionsablauf wird dadurch erhärtet, daß die aus II und III in Toluol mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator darstellbare Benzylidenbispyridinoverbindung XVII bei der Behandlung mit Polyphosphorsäure zum 5H-Indeno[1,2-*b*]pyridin IV unter Eliminierung des 6-Phenyl-3,4-dihydropyridin-2-ons II

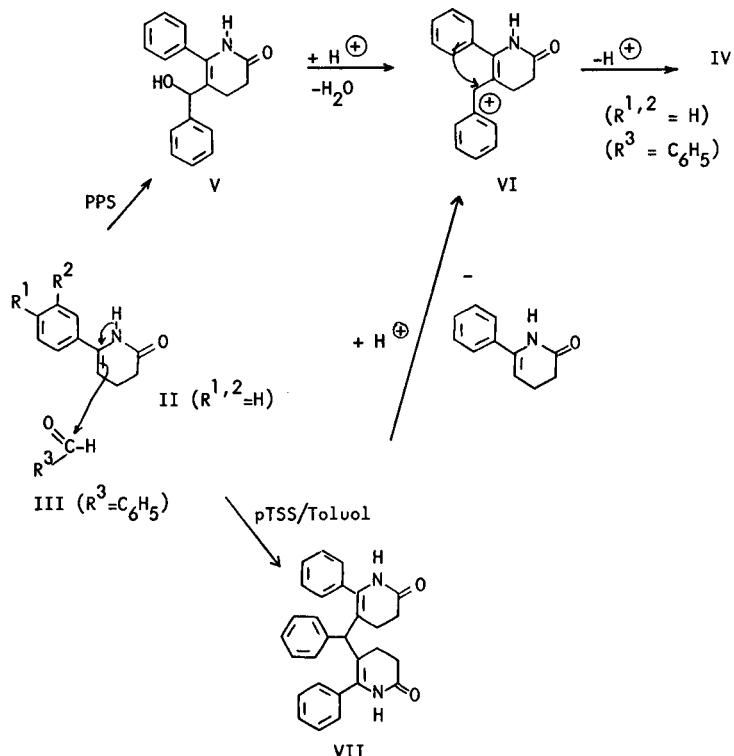
abreagiert, wobei gleichfalls die Stufe des vinylogen Acylimmoniums VI durchlaufen wird.

Der hier diskutierte Reaktionsablauf entspricht, abgesehen vom vinylogen Strukturelement, dem Mechanismus, der für den Ringschluß von Benzylcyaniden mit aromatischen Aldehyden zu 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-onen vorgeschlagen wurde (15).

Beim Erhitzen in halbkonzentrierter Salzsäure hydrolysiert die 1,2,3,4-Tetrahydro-5H-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one IV zu den 3-(1-Oxoindan-2-yl)propionsäuren XVIII (Tabelle 2).

Katalytische Hydrierung von IV mit Raney-Nickel ergibt die 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1H-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one VIII (Tabelle 3). Die Überführung der beiden

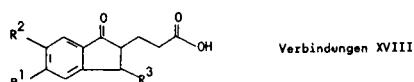
Schema 2



Laktame IV und VIII in die entsprechenden Thiolaktame XVI and XVII gelingt leicht mit Phosphorpentasulfid in Toluol in Gegenwart von Calciumoxid (s. Tabelle 1 bzw. 3). VIII kann weiter mit Lithiumalanat zu 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridinen X reduziert werden, ggf.

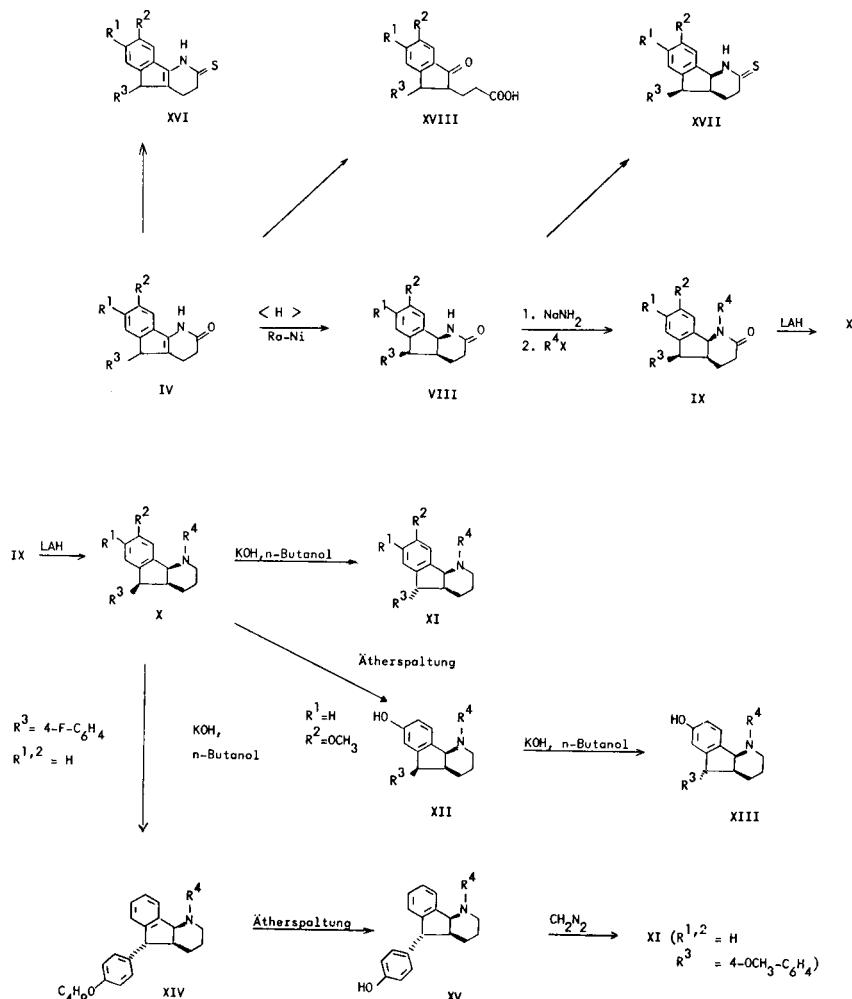
nach vorhergehender N-Alkylierung zu IX. Die unsubstituierte Verbindung X ($R^{1,2,4} = H; R^3 = C_6H_5$) ist in allen Eigenschaften identisch mit einer bereits bekannten, auf unabhängigem Weg synthetisierten Verbindung, für die eine 4a,5,9b-all-*cis*-Konfiguration nachgewiesen wurde (1).

Tabelle 2
3-(1-Oxoindan-2-yl)propionsäuren



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	F in °C	Umkrist.	Ausb. in %	Methode	Summen-	MG	Analyse
1	H	H	C ₆ H ₅	139-141(Piperidinsalz)	Aceton/Äther	76	C	C ₂₃ H ₂₇ NO ₃	365,47	C, 75.6 H, 7.4 N, 3.8 C, 75.7 H, 7.2 N, 3.4
2	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	138-140(Piperidinsalz)	Aceton/Äther	94	C	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₃	399,93	C, 69.2 H, 6.5 N, 3.5 C, 69.3 H, 6.7 N, 3.4
3	H	H	4-F-C ₆ H ₄	117-119(Piperidinsalz)	Essigester	84	C	C ₂₃ H ₂₆ FNO ₃	383,47	C, 72.1 H, 6.8 N, 3.7 C, 71.8 H, 6.8 N, 3.4
4	OCH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄	165-168	Essigester	62	C	C ₁₉ H ₁₇ ClO ₄	344,78	C, 66.2 H, 5.0 C, 66.1 H, 5.0
5	OCH ₃	OCH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	197-200	Methylenchlorid/Äthanol	89	C	C ₂₀ H ₁₉ NO ₇	385,39	C, 62.3 H, 5.0 N, 3.6 C, 62.0 H, 5.1 N, 3.3

Schema 3

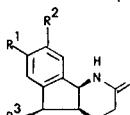


Aus diesem Befund folgt, daß die katalytische Hydrierung von IV selektiv $\text{H}_{4a}, \text{H}_{5-cis}, \text{H}_{4a}, \text{H}_{9b-cis}-2,3,4,4a,5,9b$ -Hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one VIII liefert (Tabelle 3). Die Hydrierung erfordert verschärfte Bedingungen, so daß es zum Beispiel möglich ist, die Nitrogruppe von IV ($\text{R}^{1,2} = \text{OCH}_3, \text{R}^3 = 4-\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$) unter milden Bedingungen zur Aminogruppe zu hydrieren, ohne die olefinische Doppelbindung anzugreifen. Sowohl bei der *N*-Alkylierung der Hexahydroindeno[1,2-*b*]pyridin-2-one VIII in Gegenwart von Natriumamid als auch bei der Reduktion von VIII oder IX mit Lithiumalanat bleibt die all-*cis*-Konfiguration unangetastet (Tabelle 4 und 5).

Die Einstellung der thermodynamisch günstigeren *trans*-Konfiguration am C_5 von X läßt sich mit Kaliumhydroxyd in siedendem 1-Butanol bewerkstelligen (1). Dabei entstehen die $\text{H}_{4a}, \text{H}_{5-trans}, \text{H}_{4a}, \text{H}_{9b-cis}$ -konfigurierten 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridine XI (Tabelle 6). Der Übergang der all-*cis*-

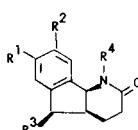
Verbindung X in die *cis-trans*-Verbindung XI wird im NMR - unabhängig von den Substituenten R^1 bis R^4 - von einer charakteristischen Veränderung der Kopplungskonstanten für das Doublett des $\text{C}_5\text{-H}$ begleitet ($J_{4a,5} = 5-6$ Hz in X und 9-11 Hz in XI), wodurch eine spektroskopische Kontrolle der Stereochemie möglich ist. Werden die Verbindungen X ($\text{R}^{1,2} = \text{H}, \text{R}^3 = 4-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^4 = \text{H}, \text{CH}_3$) den üblichen Bedingungen für die Epimerisierung des Substituenten R^3 unterworfen (Kaliumhydroxyd, 1-Butanol, 180°), so beobachtet man neben der gewünschten Konfigurationsumkehr auch den Verlust des Fluoratoms unter gleichzeitiger Einführung eines Butoxyrestes in die 4'-Position (XIV) (Schema 3). Es wird angenommen, daß unter den stark alkalischen Bedingungen die Dehydrobenzolstufe durchlaufen wird, die sich durch Addition des Lösungsmittels stabilisiert, da bei der analogen Epimerisierung der Verbindung X ($\text{R}^{1,2} = \text{H}, \text{R}^3 = 2-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^4 = \text{H}, \text{CH}_3$) der Butoxyrest sowohl in die 2'- als auch in die 3'-Position eingeführt wird.

Tabelle 3

 H_{4a} , H_5 -*cis*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one bzw. -2-thioneVerbindungen VIII ($X = O$)Verbindungen XVII ($X = S$)

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	X	F in °C	Umkrist.	Ausb. in %	Methode	Summenformel	MG	Analyse Ber./Gef.			
1	H	H	C ₆ H ₅	O	213-216	Toluol	69	D	C ₁₈ H ₁₇ NO	263,34	C, 82.1	H, 6.5	N, 5.4	
2	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	O	235-237	Äthanol	70	D	C ₁₈ H ₁₆ ClNO	297,79	C, 81.8	H, 6.5	N, 5.5	
3	H	H	4-F-C ₆ H ₄	O	240-245	Äthanol	71	D	C ₁₈ H ₁₆ FNO	281,34	C, 72.6	H, 5.4	N, 4.7	
4	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	O	189-191	Methanol/Chloroform	78	D	C ₁₈ H ₁₇ NO	277,37	C, 72.4	H, 5.7	N, 4.6	
5	H	H	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	O	194-197	Äthanol	55	D	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO	331,34	C, 76.9	H, 5.7	F, 6.8	N, 5.0
6	H	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	O	257-259	Methanol	91	D	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	278,35	C, 76.9	H, 5.8	F, 6.9	N, 4.7
7	H	H	4-Pyridyl	O	235-240	Methanol	57	D	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O	264,32	C, 82.3	H, 6.9	N, 5.1	
8	OCH ₃	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	O	211-213	Dimethyl-formamid/Methanol	77	D	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	307,40	C, 82.5	H, 7.0	N, 5.1	
9	OCH ₃	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	O	221-223	Äthanol	73	D	C ₁₉ H ₂₀ CN ₂ O ₂	308,37	C, 68.9	H, 4.9	N, 4.2	
10	Cl	H	C ₆ H ₅	O	234-238	Methyläthylketon	59	D	C ₁₈ H ₁₆ ClNO	297,79	C, 77.7	H, 6.5	N, 10.0	
11	OCH ₃	OCH ₃	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	O	268-270 291-221 (HCl,H ₂ O)	Äthanol	64	D	C ₂₀ H ₂₅ CIN ₂ O ₄	392,90	C, 77.7	H, 6.1	N, 10.6	
12	OCH ₃	OCH ₃	3-Pyridyl	O	229-232	Dimethyl-formamid	76	D	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	324,39	C, 72.6	H, 5.4	N, 4.7	
13	OH	OH	3-Pyridyl	O	282-283	Dimethyl-formamid/Methanol	78	J	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	296,33	C, 65.8	H, 6.1	N, 8.5	
14	H	H	C ₆ H ₅	S	235-237	Toluol/Petroläther	73	E	C ₁₈ H ₁₇ NS	279,41	C, 66.0	H, 6.1	N, 8.8	
											C, 77.4	H, 6.1	N, 5.0	
											C, 77.6	H, 6.2	S, 11.5	
											C, 61.1	H, 6.8	N, 7.0	

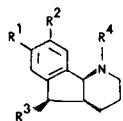
Tabelle 4

 H_{4a} , H_5 -*cis*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-1-Alkyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one

Verbindungen IX

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	F in °C	Umkrist.	Ausb. in %	Methode	Summenformel	MG	Analyse Ber./Gef.			
1	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	156-158	Cyclohexan	64	F	C ₁₉ H ₁₉ NO	277,37	C, 82.3	H, 6.9	N, 5.0	
2	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	196-198	Toluol/Petroläther	87	F	C ₁₉ H ₁₈ ClNO	311,82	C, 82.0	H, 7.1	N, 5.0	
3	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	107-110	Diisopropyläther	77	F	C ₂₀ H ₂₁ NO	291,38	C, 73.2	H, 5.8	Cl, 11.4	N, 4.5
4	OCH ₃	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	154-156	Diisopropyläther	85	F	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂	321,42	C, 73.6	H, 5.8	Cl, 11.1	N, 4.7
5	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	188-190	Äthanol	72	F	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	337,42	C, 74.7	H, 6.9	N, 4.1	
											C, 74.9	H, 6.9	N, 3.9	

Tabelle 5

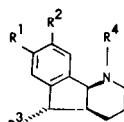
 $H_{4a}, H_5, cis, H_{4a}, H_{5b}-cis-2,3,4,4a,5,9b$ -Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridine

a) in THF
b) Verhältnis Lactam: Alonat 1 : 2
c) Verhältnis Lactam: Alonat 1 : 4

Verbindungen X, XII

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Salz	F in °C	Umkrist.	Ausb. in %	Methode	Summenformel	MG	Analyse Ber./Gef.		
1	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	HCl	249-251	Aceton/Äthanol	44	G	C ₁₉ H ₂₂ ClN	299,85	C, 76.1	H, 7.4	N, 4.7
2	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	HCl	274-275	Äthanol	98	G	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ N	333,28	C, 68.3	H, 6.3	N, 4.2
3	H	H	2-F-C ₆ H ₄	H	HCl	274-277	Äthanol	71	G	C ₁₉ H ₂₁ ClFN	303,82	C, 68.0	H, 6.4	N, 4.1
												C, 71.2	H, 6.3	Cl, 11.7
												C, 71.0	H, 6.3	Cl, 11.5
														F, 6.2
														N, 4.6
4	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	HCl	241-244	Methanol	58	L	C ₁₉ H ₂₁ ClFN	371,85	C, 71.8	H, 6.7	Cl, 11.2
												C, 71.5	H, 6.8	Cl, 11.4
5	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	HCl	237-240	Aceton/Methanol	85	G	C ₂₀ H ₂₄ ClN	313,88	C, 76.5	H, 7.7	N, 4.5
												C, 76.4	H, 7.7	N, 4.4
6	H	H	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	226-230	Aceton	74	G	C ₁₉ H ₁₉ ClF ₃ N	353,83	C, 64.5	H, 5.4	N, 4.0
												C, 64.2	H, 5.2	N, 4.0
7	H	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	H	HCl	294-297	Aceton/Methanol	75	G (c)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ (FB)	264,38	C, 81.8	H, 7.6	N, 10.6
						168-170(FB)	Methanol					C, 82.0	H, 7.7	N, 10.3
8	OCH ₃	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	204-205	Aceton/Methanol	78	G (a)	C ₂₀ H ₂₄ ClNO	329,86	C, 72.8	H, 7.3	N, 4.2
												C, 72.6	H, 7.4	N, 4.2
9	OH	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	249-251	Aceton/Methanol	68	J	C ₁₉ H ₂₂ ClNO	315,85	C, 72.3	H, 7.0	Cl, 11.3
												C, 72.0	H, 6.8	Cl, 11.4
10	OCH ₃	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	H	2HCl, H ₂ O	244-246	Äthanol/Methanol	70	G (b)	C ₁₉ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	385,36	C, 59.2	H, 6.7	Cl, 18.4
												C, 59.5	H, 6.6	Cl, 18.3
11	OH	H	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	H	2HCl, 2H ₂ O	244-248	Äthanol/Methanol	78	K	C ₁₉ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₃	389,35	C, 55.6	H, 6.7	Cl, 18.2
												C, 55.8	H, 6.4	Cl, 18.1
12	OCH ₃	OCH ₃	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	H	2HCl, H ₂ O	237-240	Aceton/Äthanol	30	G (b)	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₃	415,38	C, 57.8	H, 6.8	N, 6.7
												C, 58.1	H, 7.2	N, 6.4
13	OCH ₃	OCH ₃	3-Pyridyl	H	HCl	263-265	Äthanol/Äther	23	G (b)	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	346,87	C, 65.8	H, 6.7	N, 8.1
												C, 65.7	H, 6.8	N, 7.8

Tabelle 6

 $H_{4a}, H_5-trans; H_{4a}, H_{5b}-cis-2,3,4,4a,5,9b$ -Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridine

Verbindungen XI, XIII, XIV, XV

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Salz	F in °C	Umkrist.	Ausb. in %	Methode	Summenformel	MG	Analyse Ber./Gef.		
1	H	H	H	CH ₃	HCl	254-255 81-83 (FB)	Aceton Diisopropyläther	84	H	C ₁₉ H ₂₁ N(FB)	263,39	C, 86.7	H, 8.0	N, 5.3
												C, 86.8	H, 8.1	N, 5.4
2	H	H	3-CH ₃	CH ₃	HCl	211-214	Aceton/Methanol/ Äther	93	H	C ₂₀ H ₂₄ ClN	313,88	C, 76.5	H, 7.7	Cl, 11.3
												C, 76.5	H, 7.8	Cl, 11.1
3	H	H	4-NH ₂	H	2HCl	325-328	Äthanol/Methanol	48	H	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂	337,28	C, 64.1	H, 6.6	N, 3.8
												C, 63.9	H, 6.8	N, 7.9
4	H	H	4-OCH ₃	CH ₃	HCl	227-229	Methylenchlorid/ Aceton	81		C ₂₀ H ₂₃ NO(FB)	293,4	C, 81.9	H, 7.9	N, 4.8
												C, 82.1	H, 7.6	N, 4.7
5	H	H	4-OC ₆ H ₅	H	HCl	192-194	Methylenchlorid/ Äthylacetat	73	H	C ₂₂ H ₂₄ ClNO	357,93	C, 73.8	H, 7.9	Cl, 9.9
												C, 73.5	H, 7.8	Cl, 10.2
6	H	H	4-OC ₆ H ₅	CH ₃	HCl	185-187	Methylenchlorid/ Äthylacetat	76	L	C ₂₃ H ₂₅ ClNO	371,96	C, 74.3	H, 8.1	Cl, 9.5
												C, 73.9	H, 8.2	Cl, 9.8
7	H	H	4-OH	CH ₃	HBr	255-257	Methanol/Aceton	76	J	C ₁₉ H ₂₂ BrNO	360,23	C, 63.4	H, 6.2	Br, 22.2
												C, 63.4	H, 6.2	Br, 22.3
8	OH	H	4-CH ₃	H	HCl	265-267	Aceton/Methanol	80	H	C ₁₉ H ₂₂ ClNO	315,85	C, 72.3	H, 7.0	Cl, 11.3
												C, 72.0	H, 6.8	Cl, 11.1
9	OH	H	4-NH ₂	H	2HCl	245-247	Aceton/Äthanol	69	H	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O	353,31	C, 61.2	H, 6.3	N, 7.9
												C, 60.9	H, 6.4	N, 8.1

Eine Phenolätherspaltung kann unabhängig von der Konfiguration am Kohlenstoffatom fünf durchgeführt werden (XII, XV). Für die Einführung einer 7-Hydroxygruppe in XI ($R^1 = OH$) hat sich jedoch die Ätherspaltung von X ($R^1 = OCH_3$) und anschließende Epimerisierung von XII zu XIII bewährt (Tabelle 6).

Die pharmakologische Aktivität der 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridine X und XI wird Gegenstand einer weiteren Publikation sein.

EXPERIMENTELLES

Methode A. Kondensation von Benzaldehyden mit 5-Oxo-5-phenylvaleronitrilen I zu 5-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-onen IV.

Unter kräftigem Rühren werden 250 g Phosphorpentoxid zu 250 ml 85%iger Phosphorsäure* gegeben und nach erfolgter klarer Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann fügt man bei Raumtemperatur 0,5 Mol des entsprechenden 5-Oxo-5-phenylvaleronitrils zu und röhrt bei 40° eine Stunde nach. Man gibt jetzt 0,5 Mol des Aldehyds zu und beläßt das Reaktionsgemisch bei 80° (Reaktionszeit s. Tabelle 1). Anschließend gießt man in drei Liter Eiswasser und saugt nach erfolgter Kristallisation ab. Der Filterkuchen wird neutral gewaschen, getrocknet und aus dem in Tabelle 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

*Die so hergestellte Polyphosphorsäure hat sich für diese Reaktion besser bewährt als käufliche PPS.

Methode B. Kondensation von Pyridinaldehyden mit 5-Oxo-5-phenylvaleronitrilen I zu 5-Pyridyl-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-onen IV.

Es werden 50 g Phosphorpentoxid und 50 ml 85%ige Phosphorsäure zusammengerührt und, sobald eine klare Lösung entstanden ist, bei Raumtemperatur 0,1 Mol des entsprechenden Pyridinaldehyds zugegeben. Bei 50° werden dann innerhalb einer Stunde 0,1 Mol 5-Oxo-5-phenylvaleronitril portionsweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei 65-70° gehalten (Reaktionszeit s. Tabelle 1). Man gießt auf Eiswasser, filtriert von eventuell ungelösten Material ab und stellt das Filtrat mit 25%iger wäßriger Ammoniaklösung alkalisch. Der Niederschlag wird in Chloroform eingerührt, neutral gewaschen, getrocknet und nach Einengen aus dem in Tabelle 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

6-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-on (II, $R^{1,2} = H$).

Man mischt 20 ml 85%ige Phosphorsäure und 20 g Phosphorpentoxid und, sobald sich eine klare Lösung gebildet hat, werden 8 g (0,046 Mol) 5-Oxo-5-phenylvaleronitril bei 60° zugegeben und eineinhalb Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Man gießt auf 600 ml Wasser, filtriert den Niederschlag ab, wäscht neutral und trocknet anschließend den Filterkuchen. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 6,2 g (76%) der Verbindung II ($R^{1,2} = H$), F 150-153°.

Anal. Ber. für $C_{11}H_{11}NO$ (173,23): C, 76,3; H, 6,4; N, 8,1. Gef.: C, 75,9; H, 6,1; N, 8,1.

Auf dem gleichen Weg wurde hergestellt:

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-on (II, $R^{1,2} = OCH_3$).

Man erhält die Verbindung II ($R^{1,2} = OCH_3$) aus 5-Oxo-5-(3,4-dimethoxyphenyl)valeronitril mit einer Ausbeute von 69%, F 123-126°.

Anal. Ber. für $C_{13}H_{15}NO_3$ (233,26): C, 67,1; H, 6,5; N, 6,0. Gef.: C, 67,0; H, 6,7; N, 6,1.

5-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-on (IV, $R^{1,2} = H$, $R^3 = C_6H_5$).

Nach erfolgter klarer Lösung einer Mischung aus 50 g Phosphorpentoxid und 50 ml 85%iger Phosphorsäure werden bei 80° 17,3 g (0,1 Mol) 6-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-on und 10,6 g (0,1 Mol) Benz-

aldehyd zugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Man gießt auf Wasser, saugt ab und erhält nach dem Umkristallisieren aus Toluol 20,6 g (79%) der Verbindung IV ($R^{1,2} = H$, $R^3 = C_6H_5$), F 234-235°.

Benzyliden-bis-5-(6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-on) (XVII).

Es werden 17,3 g (0,1 Mol) 6-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-on mit 5,3 g (0,05 Mol) Benzaldehyd in 300 ml Toluol zusammen mit 0,3 g *p*-Toluolsulfinsäure zehn Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und man erhält nach dem Umkristallisieren aus 600 ml Äthanol 8,5 g (39%) der Verbindung XVII, F 268-270°.

Anal. Ber. für $C_{29}H_{26}N_2O_2$ (434,55): C, 80,1; H, 6,0; N, 6,5. Gef.: C, 80,2; H, 6,1; N, 6,3.

5-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-on (IV, $R^{1,2} = H$, $R^3 = C_6H_5$).

Man röhrt 2,2 g (0,005 Mol) XVII in einer Mischung aus 10 g Phosphorpentoxid und 10 ml 85%iger Phosphorsäure drei Stunden bei 80°. Anschließend gießt man auf Wasser, saugt ab, kristallisiert aus Toluol um und erhält 1,2 g (91%), F 233-235°.

5-(4-Aminophenyl)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-on (IV, $R^{1,2} = OCH_3$, $R^3 = 4-NH_2C_6H_4$, (Tabelle 1, 14)).

Nach dem Lösen von 36,6 g (0,1 Mol) 7,8-Dimethoxy-5-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-on in 1 l Dimethylformamid/Methanol (1:1) wird im Autoklaven bei Raumtemperatur und 10 Atmosphären Druck mit Raney-Nickel als Katalysator zehn Stunden hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und erhält nach Kristallisation aus einem Dimethylformamid/Äthanol-Gemisch 15 g (44%) der Verbindung IV ($R^{1,2} = OCH_3$, $R^3 = 4-NH_2C_6H_4$), F 242-245° (Oxalat, F 201-203° (Zersetzung)).

Methode C. Verseifung der 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one IV zu den 3-(1-Oxoindan-2-yl)propionsäuren XVIII.

Unter kräftigem Rühren werden 0,1 Mol 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-on in 500 ml halbkonzentrierter Salzsäure drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Man dekantiert vom ungelöst gebliebenen Rohprodukt ab und zieht dieses mehrmals mit Wasser aus. Dann nimmt man die rohe Säure in 300 ml gesättigter Bicarbonatlösung auf, klärt mit Tierkohle und stellt die klar filtrierte Lösung mit 2*n* Salzsäure auf pH 2. Die abgeschiedene Säure wird in Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeeigt und die gereinigte rohe Säure aus dem in der Tabelle 2 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Zur Überführung in das Piperidinsalz löst man die Säure in Aceton, gibt die berechnete Menge Piperidin zu und versetzt bis zur beginnenden Abscheidung des Salzes mit Äther.

Methode D. Hydrierung von 1,2,3,4-Tetrahydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-onen IV zu $H_{4a}, H_5, cis, H_{9b}, cis-2,3,4,4a,5,9b$ -Hexahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridin-2-onen VIII.

Das Ausgangsmaterial wird im Autoklaven in Alkohol (Methanol bzw. Äthanol) oder Alkohol/Dimethylformamid-Gemischen suspendiert und mit Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Nach beendigter Reaktion (zehn bis zwanzig Stunden, 50-100 Atmosphären, 50-100°) wird vom Katalysator abgetrennt und dieser mit heißem Dimethylformamid mehrmals ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeigt und der Rückstand aus dem in der Tabelle 3 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode E. Überführen der Indeno[1,2-*b*]pyridin-2-one (IV oder VIII) in Indeno[1,2-*b*]pyridin-2-thione (XVI oder XVII).

Es werden 0,05 Mol Indeno[1,2-*b*]pyridin-2-on in 150 ml Toluol vorgelegt und mit 0,01 Mol Phosphortetasulfid und 4,5 g Calciumoxid versetzt. Man erhitzt anschließend unter Röhren drei Stunden auf Rückflußtemperatur, filtriert heiß ab, engt ein und kristallisiert aus dem in Tabelle 1 bzw. 3 angegebenen Lösungsmittel um.

Methode F. Alkylierung von H_{4a} , H_5 -*cis*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridin-2-onen VIII zu H_{4a} , H_5 -*cis*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-1-Alkyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridin-2-onen IX.

Die Verbindungen VIII (10 mMol) werden in 100 ml absolutem Toluol gelöst und nach Zust. az von 1 g (25 mMol) Natriumamid zweieinhalb Stunden unter Rückfluß gekocht. Man kühl auf 40° ab und gibt vorsichtig 25 mMol Alkyljodid, gelöst in 10 ml Toluol, zu. Anschließend wird vier Stunden bei Rückflußtemperatur gekocht. Nach beendiger Reaktion zersetzt man überschüssiges Natriumamid mit Wasser, wäscht die organische Phase neutral, trocknet und kristallisiert nach dem Einengen aus dem in der Tabelle 4 angegebenen Lösungsmittel um.

Methode G. Reduktion von H_{4a} , H_5 -*cis*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridin-2-onen IX zu H_{4a} , H_5 -*cis*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridinen X.

Man legt in 50 ml trockenem Äther 1,9 g (0,05 Mol) Lithium-aluminiumhydrid vor und gibt 0,0325 Mol X, in 100 ml Äther suspendiert, zu. Anschließend wird sechs Stunden unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges Alanat wird mit Essigester zerstört und anschließend mit Wasser und 2n Natronlauge versetzt. Man röhrt eine halbe Stunde nach, saugt vom anorganischen Material ab, wäscht den Filterkuchen gründlich mit Äther nach, trocknet die vereinigten organischen Phasen und engt ein. Zur Herstellung des Hydrochlorids löst man die rohe Base in Aceton und versetzt mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol oder Isopropanol.

Methode H. Epimerisierung von H_{4a} , H_5 -*cis*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridinen (X oder XII) zu H_{4a} , H_5 -*trans*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridinen (XI, XIII oder XIV).

Die Verbindungen X oder XII (0,05 Mol) werden in einem Gemisch aus 150 ml 1-Butanol und 150 g Kaliumhydroxid vierzehn Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend zwischen Toluol und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gründlich gewaschen, getrocknet, eingeengt und das Produkt aus dem in der Tabelle 5 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Das Hydrochlorid kann durch Zugabe einer Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol oder Isopropanol zu der Lösung der Base in Aceton hergestellt werden.

Für die Isolierung der Phenole wird das aus der Toluolphase gewonnene Rohprodukt in Wasser aufgenommen, mit Eisessig auf pH 6 gestellt und anschließend mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt.

Für die Isolierung der Aminophenole wird die Reaktionslösung mit 2n Salzsäure auf pH 6 gestellt und eingeengt, anschließend mit Wasser aufgenommen und mit Pottaschelösung alkalisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird mit Essigester oder Dimethylformamid gründlich extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeengt.

Methode I. Phenolätherspaltung zur Überführung von X in XII oder XIV in XV mit Bromwasserstoff/Eisessig.

Man hält 0,1 Mol Phenoläther in 200 ml 40%igem Bromwasserstoff/Eisessig sechs Stunden bei 120°. Nach beendiger Reaktion wird mit 80 ml Toluol versetzt und nach Kristallisation das Rohprodukt abgesaugt. Der Niederschlag wird in wäßriger Natronlauge aufgenommen, mit Tierkohle geklärt und nach Filtration mit Eisessig auf pH 8 gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen, getrocknet und anschließend umkristallisiert.

Methode K. Phenolätherspaltung zur Überführung von X in XII oder XIV in XV mit Pyridiniumchlorid.

Es werden 0,1 Mol Phenoläther in 200 ml Pyridin gelöst und bis zur vollständigen Salzbildung Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Danach hält man des Reaktionsgemisch drei Stunden bei 180°, versetzt mit 400 ml Wasser und stellt mit fester Pottasche alkalisch. Das abgeschiedene Rohprodukt wird in Essigester aufgenommen, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Das so gewonnene Material wird in

wäßriger Natronlauge gelöst, mit Aktivkohle geklärt und mit Toluol ausgezogen. Die wäßrige Phase wird anschließend mit fester Pottasche alkalisch gestellt, der Niederschlag abgesaugt und kristallisiert.

Methode L. N-Methylierung von 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridinen (X oder XI).

Die Verbindungen X oder XI ($R^4 = H$) (15 mMol) werden in einer Mischung aus 3,5 ml 96%iger Ameisensäure und 2,5 ml 35%iger wäßriger Formaldehydlösung acht Stunden auf 120° Bad temperatur erhitzt. Nach Zugabe von 3 ml konzentrierter Salzsäure wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 2n Natronlauge alkalisch gestellt und das Produkt in Äther aufgenommen. Man trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und versetzt mit ätherischer Salzsäure. Das Hydrochlorid der N-Methylverbindung wird aus dem in der Tabelle 4 bzw. 5 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

H_{4a} , H_5 -*trans*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-5-(4-Methoxyphenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridin-hydrochlorid (XI, $R^{1,2,4} = H$, $R^3 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; (Tabelle 6, 4)).

Man löst 2,3 g (8,6 mMol) 5-(4-Hydroxyphenyl)- H_{4a} , H_5 -*trans*, H_{4a} , H_{9b} -*cis*-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridin in einem Gemisch aus 50 ml Methanol und 20 ml Chloroform und gibt soviel ätherische Diazomethanlösung zu, daß nach sechsständigem Stehen bei Raumtemperatur die Lösung noch gelb gefärbt ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft, der Rückstand in Aceton aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt. Nach Umkristallisieren aus Methylchlorid/Aceton erhält man 1,95 g (81%) der Verbindung XI ($R^{1,2,4} = H$, $R^3 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, F 227–229°).

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) J. Augstein, A. L. Ham und P. R. Leeming, *J. Med. Chem.*, **15**, 466 (1972).
- (2) F. Plenat und C. Montginoul, *Bull. Soc. Chim. France*, 697 (1973).
- (3) S. Mukherjee und B. Pathak, *J. Indian Chem. Soc.*, **50**, 45 (1973).
- (4) E. J. Stankevich und G. Vanags, *Zh. Obshch. Khim.*, **32**, 1146 (1962); *Chem. Abstr.*, **58**, 2430c (1962).
- (5) R. F. Parcell und F. P. Hauck, *J. Org. Chem.*, **28**, 3468 (1963).
- (6) J. N. Chatterjea und K. Prasad, *J. Indian Chem. Soc.*, **34**, 375 (1957).
- (7) J. N. Chatterjea und K. Prasad, *ibid.*, **32**, 271 (1955).
- (8) V. Petrow, J. Saper und B. Sturgeon, *J. Chem. Soc.*, 2134 (1949).
- (9) R. A. Abramovitch, A. D. Notation und Giam Chov Seng, *Tetrahedron Letters*, 1 (1959).
- (10) US Patent 3839 338; *Chem. Abstr.*, **82**, 31276s (1975); US Patent 3639 411; *Chem. Abstr.*, **76**, 140575h (1972).
- (11) A. D. Campbell und J. D. R. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 959 (1956).
- (12) N. P. Shushерина, A. V. Golovin und R. Ya. Levina, *Zh. Obshch. Khim.*, **30**, 1762 (1960).
- (13) S. Sugasawa und S. Ushioda, *Tetrahedron*, **5**, 48 (1959).
- (14) DBP 1092919; *Chem. Abstr.*, **56**, 4627b (1962).
- (15) Z. Crirös, Gy. Deák, J. Hoffmann und A. Török-Kalmar, *Acta Chim., Acad. Sci. Hung.*, **60**, 177 (1969).
- (16) Wir danken Herrn Dr. Cavagna für die Aufnahme der ¹³C-NMR Spektren.

English Summary.

A new synthesis of 5*H*-indenol[1,2-*b*]pyridines (IV) starting from 4-cyanobutyrophenones (I) or their cyclization products, the 6-phenyl-3,4-dihydropyridin-2-ones (II), is reported. The condensation of I or II in polyphosphoric acid with aromatic or heteroaromatic aldehydes (III) yields 1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-indenol[1,2-*b*]pyridin-2-ones (IV). 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1*H*-indenol[1,2-*b*]pyridines (X, XI) which were previously difficult to obtain can now be easily synthesized from compounds IV.