

Intramolekulare Aromatenalkylierungen

34. Mitt.¹: Synthese von Pyridinylmethylindolinen als potenzielle Edukte für Ergoline

E. REIMANN und W. ERDLE

Herrn Professor Dr. A.-W. Frahm, Freiburg, mit besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

Die aus den N-geschützten Indolaldehyden **2** und Brommethoxypyridin **1** erhaltenen Carbinole **3** lassen sich glatt zu den Lutidynilindolen **4** hydrogenolisieren, aus denen mit NaCNBH₃ die entsprechenden Indoline **5** erhalten werden. Bei Behandlung von **3a** mit Säure bildet sich das Trihetarylmethan **9** sowie 5-Methoxypyridin-2-aldehyd **10**. Nebenprodukt von **3c** ist das Acetylpyridin **7**, Nebenprodukt von **5a** das Boranaddukt **8**.

Intramolecular alkylation of aromatic compounds, XXXIV: Synthesis of pyridinylmethyl indolines as potential precursors of ergolines

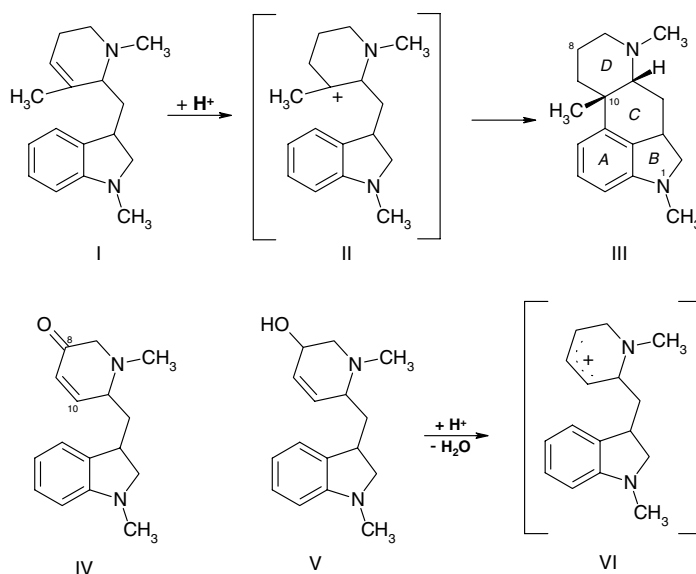
The carbinols **3** prepared from the N-protected indolaldehydes **2** and bromomethoxypyridine **1** can smoothly be hydrogenolized to the lutidynilindoles **4** which in turn give the corresponding indolines **5** by NaCNBH₃-reduction. Treatment of **3a** by acid the trihetarylmethane **9** and 5-methoxypyridine-2-carboxaldehyde **10** are generated. The acetylpyridine **7** is found as a by-product of **3c**. As by-product of the reduction the borane adduct **8** is detected.

1. Einleitung

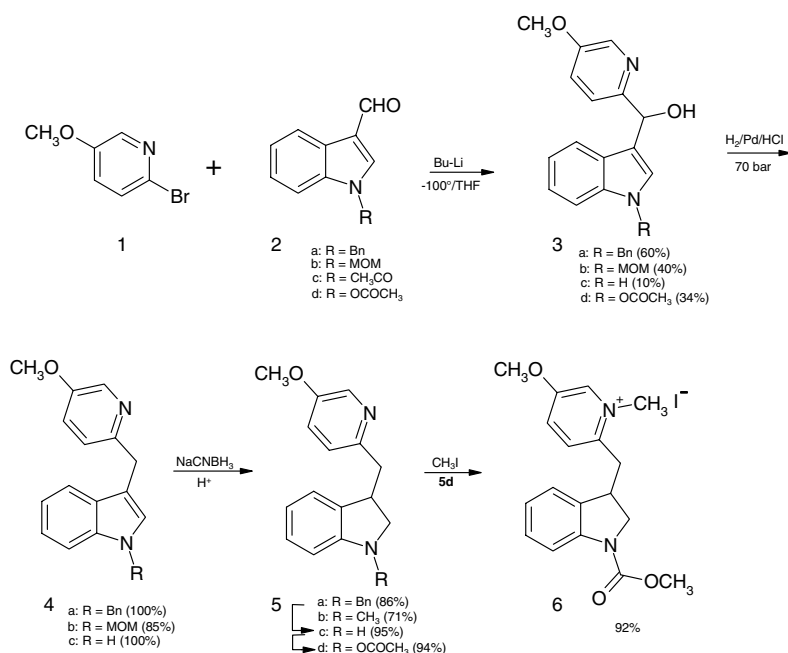
In einer vorausgegangenen Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass sich das Ergolin-Gerüst, beispielsweise **III** aus parziell hydrierten Pyridinylmethylindolinen **I** durch intramolekulare elektrophile Aromatensubstitution aufbauen und sich damit grundsätzlich die Ringkonstruktion in der Reihenfolge AB→D→C realisieren lässt. Die regioselektive Generierung des erforderlichen tertiären Carbenium-Ions **II** in der Cyclisierungsposition wurde dabei mit Hilfe einer zusätzlichen CH₃-Gruppe erreicht [1]. (Schema 1). Konsequenz und damit Nachteil des Verfahrens ist einerseits die resultierende anguläre 10-Methylgruppe, die in den natürlichen Alkaloiden bekanntermaßen nicht enthalten ist; andererseits fehlen Funktionen in Ring D, speziell in Position 8 (s. **III**), sodass anschließende Umwandlungen im Sinne na-

türlicher Leitstrukturen wie beispielsweise der Lysergsäure, des Agroclavins u.ä. von vornherein erschwert, wenn nicht völlig ausgeschlossen sind. Die Vorstufe **I** war deshalb dahingehend zu variieren, dass nach wie vor das Carbenium-Ion regioselektiv generierbar und im Piperidinteil eine zusätzliche Funktion präformiert ist, die nachfolgende Anknüpfungen von Strukturelementen an Ring D ermöglicht. Die Piperidinon-Teilstruktur in **IV** (s. Schema 1) erfüllt die genannten Kriterien. Das α,β -ungesättigte Carbonyl-System verfügt über das elektrophile Reaktionszentrum in der richtigen Cyclisierungsposition; nach Ringschluss sollte deshalb ein C-8-funktionalisiertes Produkt resultieren. Außerdem sollte aus derselben Vorstufe **IV** auch das mesomeriestabilisierte Allylkation **VI** über die Zwischenstufe **V** zugänglich sein, das den Aufbau des Ergolin-Gerüsts mit olefinischer Bindung in 8,9-Position gestatten sollte.

Schema 1



Schema 2



Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist zunächst die Synthese der Picolylindoline des Typs **5**. Versuche zu ihrer reduktiven Umwandlung in die Cyclisierungsvorstufen **IV** bzw. **V** sind einer nachfolgenden Arbeit vorbehalten.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die Picolylindoline **5** sind auf folgende Weise zugänglich: Gemäß Schema 2 lassen sich die Picolylcarbinole **3** aus 2-Brom-5-methoxypyridin (**1**) und den N-geschützten Indolaldehyden **2** nach bereits bewährtem Konzept [1] aufbauen, wobei mit **2a** die besten Produktausbeuten (**3a**, 60%) erzielt werden. Bei Einsatz von 1-Acetylindolaldehyd (**2c**) bilden sich lediglich geringe Mengen deprotektiertes Produkt **3c** (10%); außerdem ist 2-Acetyl-5-methoxypyridin (**7**) nachweisbar (s. Schema 3). **3a** ist in Säure instabil; so entsteht beispielsweise in verdünnter Salzsäure das Trihetarylmethan-Derivat **9** und der bisher nicht bekannte Methoxypyridinaldehyd **10** (Schema 4).

Die C,O-Hydrogenolyse der Carbinole **3** führt zu den Picolylindolen **4**, wobei die vollständige Retention des N-Benzylrestes in **4a** bemerkenswert ist. Anschließend reduziert man die Indole **4** mit Natriumcyanborhydrid zu den Indolinen **5**. Die MOM-Schutzgruppe in **4b** wird dabei in die Methyl-Funktion (s. **5b**) umgewandelt (s. Schema 2). Auf der Indolin-Stufe ist **5a** nunmehr katalytisch zu **5c** debenzylbar, das sich seinerseits mit Chlorameisenester zum Urethan-Derivat **5d** reacylieren lässt.

Alternativ kann **5a** auch unmittelbar aus **3a** durch schrittweise Reduktion mit Natriumcyanborhydrid in Eisessig

bzw. Trifluoressigsäure über **4a** in einer Gesamtausbeute von 82% erhalten werden; dabei lässt sich in geringer Menge auch das Boran-Addukt **8** nachweisen. Derartige Addukte einfacher Pyridinbasen sind seit Langem bekannt [2]. Schließlich wandelt man **5d** in das Methiodid **6** um (s. Schemata 4 und 2).

Über Versuche zur Synthese der Zielverbindung **IV** aus den Picolylindolen **5** bzw. **6** werden wir demnächst berichten.

3. Experimenteller Teil

3.1. Geräte und Hilfsmittel

s. Lit. [1]; Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen **2–10** s. a. Tabellen 1 und 2.

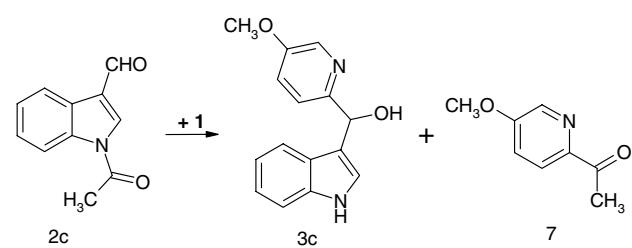
3.2. 2-Brom-5-methoxypyridin (**1**)

Herstellung nach modifizierten Literaturangaben [3–6].

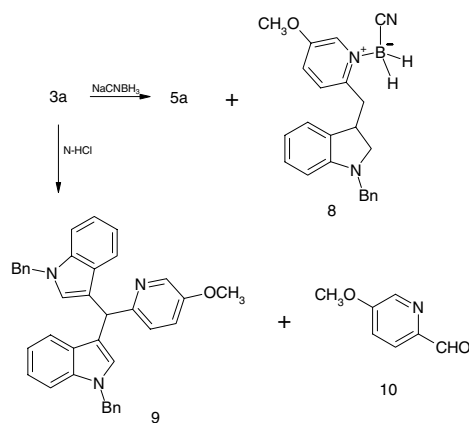
3.2.1. 2-Brom-3-methoxy-6-nitropyridin

Verbesserte Vorschrift nach Lit. [5]: Man löst 74,0 g (0,69 mol) 2-Brom-3-methoxypyridin [**4**] unter Eiskühlung in 500 ml eines 1:1-Gemisches von konz. H₂SO₄ und rauchender HNO₃. Nach 4 h Erwärmen auf 50 °C gießt man die Lösung langsam auf Eis/H₂O. Der farblose Niederschlag wird ab-

Schema 3



Schema 4



gesaugt und aus ca. 500 ml EtOH umkristallisiert. Nach Alkalisieren lässt sich aus dem Filtrat durch Etherextraktion ca. 26,5 g Edukt zurückgewinnen. Ausb.: 47 g (80%), Schmp. 132 °C (Lit. 133–136 °C). Hinweis: Eine Verlängerung der Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts ist nicht ratsam, weil dabei eine beträchtliche Menge nicht identifiziertes Nebenprodukt entsteht.

3.2.2. 2-Amino-5-methoxyppyridin

Verbesserte Vorschrift nach Lit. [3]: Zu einer Lösung von 47,0 g (0,20 mol) 2-Brom-3-methoxy-6-nitropyridin (s. 3.2.1.) in 300 ml EtOH gibt man zunächst 7,0 g Pd-Kohle (5%), tropft dann unter schwachem Rückfluss langsam 42 ml Hydrazinhydrat (Merck, 80%) zu und erhitzt unter Rückfluss bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts weiter (ca. 1,5 h, DC-Kontrolle). Der Katalysator wird abzentrifugiert, das Filtrat i.Vak. konzentriert und der Rückstand zwischen CHCl_3 und verdünnter NaOH verteilt. Nach Sättigen mit NaCl extrahiert man die wässrige Phase fünfmal mit CHCl_3 , trocknet die Extrakte über K_2CO_3 und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Ausb.: 23,5 g (95%) klares Öl, das bei Abkühlung erstarrt (Lit.: Schmp. 36–38 °C).

3.2.3. 2-Brom-5-methoxypyridin

Verbesserte Vorschrift nach Lit. [6]: 23,5 g (125 mmol) 2-Amino-5-methoxyppyridin (s. 3.2.2) werden unter Kühlung mit Eis/NaCl-Mischung in 100 ml 48% HBr gelöst. Unter Rühren tropft man 25 ml Br_2 so zu, dass die Innentemperatur nicht über 0 °C steigt (Dauer ca. 45 min). Zum orangefarbenen, dicken Kristallbrei wird bei gleicher Temperaturkontrolle innerhalb von 2 h 327 g 10% NaNO_2 -Lösung getropft und anschließend noch 30 min weitergerührt. Man alkalisier die Mischung vorsichtig mit 50% NaOH, wobei die Temperatur unter 20 °C gehalten wird, und extrahiert mehrmals mit Ether. Die Etherextrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und i.Vak. konzentriert. Den Rückstand reinigt man durch Vak.-Destillation. Ausb.: 24,0 g (67%); Sdp._{0.5} 75–78 °C (Lit.: Sdp._{0.6} 76–78 °C).

3.3. N-Geschützte Indol-3-aldehyde 2

Allgemeine Vorschrift für **2a**, **c**, **d**: Zu einer Lösung von 15,0 g (103 mmol) Indol-3-aldehyd in 600 ml CH_2Cl_2 gibt man 12 g fein gepulvertes NaOH sowie 500 mg TBAHS; bei **2a** zusätzlich 3,0 g KI. Zu dieser Mischung werden unter Rühren und Rückfluss 110 mmol des jeweiligen Halogenids (Chlorameisensäuremethylester, Acetylchlorid bzw. Benzylbromid) getropft und bis zur vollständigen Umsetzung des Aldehyds weiter erhitzt (ca. 20–30 min); ggf. fügt man noch etwas Halogenid zu. Die abgekühlte Mischung saugt man über eine mit Sand abgedeckte und mit CH_2Cl_2 benetzte Kieselgelschicht (Durchm. \times Höhe 13 \times 2 cm) ab, wäscht mit Ethylacetat nach und trocknet die gereinigten Filtrate über K_2CO_3 . Nach Abdampfen der Lösungsmittel i.Vak. erhält man zunächst ölige, dann kristallisierende Rückstände, die durch Rekristallisation gereinigt werden.

3.3.1. 1-Benzyl-1 H-indol-3-carbaldehyd (2a)

Ausb.: 18,6 (77%), Schmp. 103 °C (Et_2O ; Lit. [7]: 108–109 °C (Isopropanol)), DC (Hexan/EtAc 3:2): $R_f = 0,50$ (Edukt: $R_f = 0,24$).

3.3.2. 1-Acetyl-1 H-indol-3-carbaldehyd (2c)

Ausb.: 17,4–19,2 (90–100%), Schmp. 164–165 °C ($\text{EtOH/Et}_2\text{O}$; Lit. [8]: 161–164 °C)

3.3.3. 3-Formylindol-1-carbonsäuremethylester (2d)

Ausb.: 18,8–20,9 g (90–100%), Schmp. 111–112 °C (s. a. Lit. [9]); IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3118, 2835, 1762, 1669, 1550, 1444, 1350, 1262, 1228, 1130, 1095, 772, 748, 698.

3.3.4. 1-Methoxymethyl-1 H-indol-3-carbaldehyd (2b)

Eine Suspension von 10,0 g (69 mmol) Indol-3-aldehyd in 100 ml trockenem THF wird bei –5 °C mit 2,5 g 80% NaH versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt, wobei Lösung unter Violettfärbung eintritt. Unter Rühren und Eiskühlung tropft man 6,5 ml (85 mmol) Methoxymethylchlorid zu, wobei die Farbe nach gelb umschlägt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur versetzt man die Mischung mit wenigen ml konz. NH_3 -Lösung, lässt noch 30 min rühren und verteilt zwischen H_2O und Et_2O . Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Schicht noch dreimal mit Et_2O extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel i.Vak. wird der ölige Rückstand durch Behandlung mit Et_2O zur Kristallisation gebracht. Ausb.: 12,5 g (96%), Schmp. 87 °C (Lit. [10]: 78 °C); DC (Hexan/EtAc 3:2): $R_f = 0,44$ (zweifach entwickelt; Edukt: $R_f = 0,38$); IR (Film): ν (cm^{-1}) = 1660 ($\text{C}=\text{O}$).

3.4. Indolylmethoxyppyridinylmethanole 3

3.4.1. 1-(1-Benzyl-1 H-indol-3-yl)-1-(5-methoxyppyridin-2-yl)-methanol (3a)

Zu einer Lösung von 5,0 g (26,6 mmol) **1** in 65 ml trockenem THF tropft man unter Rühren und Kühlen auf –105 °C 20 ml (32 mmol) einer 1,6 M Butyl-Li-Lösung (Hexan) so zu, dass die Temperatur –100 °C nicht übersteigt (Innenthermometer). Man rührt noch 20 min weiter und tropft dann eine Lösung von 7,52 g (32 mmol) **2a** in THF unter gleicher Temperaturkontrolle zu (Dauer ca. 20 min). Nach 1,5 h Rühren bei –100 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 20 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Man lässt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und versetzt sie mit H_2O bis zur klaren Lösung. Diese wird mehrmals mit Et_2O extrahiert, die Et_2O -Extrakte mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand durch FC (Säulendurchmesser 6 cm) gereinigt. Zunächst werden nicht identifizierte Nebenprodukte mit EtAc/Hexan (3:2) eluiert, anschließend mit dem selben Lösungsmittelgemisch – jedoch im Verhältnis 3:1 – das Produkt. Ausb.: 5,5 g (60%), Schmp. 100 °C (Et_2O). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

3.4.2. 1-(1-Methoxymethyl-1 H-indol-3-yl)-1-(5-methoxyppyridin-2-yl)-methanol (3b)

Herstellung analog **3a** (3.4.1): FC (EtAc/Hexan/MeOH/25% NH_3 15:5:1:0.1). Das Rohprodukt kann auch durch sauer/basisches Ausschüteln und anschließende Kristallisation aus Et_2O gereinigt werden. Ausb.: 3,20 g (40%), Schmp. 100 °C (Et_2O), DC (Fl. wie FC): $R_f = 0,44$ (Edukt: $R_f = 0,65$); IR (KBr): ν = 3224 (OH) cm^{-1} . $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

Tabelle 1: ^{13}C NMR-, DC- und/oder IR-Daten

	^{13}C -NMR (CDCl_3), δ (ppm)	DC*/IR
3a	50,01; 55,64; 68,92; 109,81; 117,75; 119,52; 120,03; 121,48; 121,99; 126,51; 126,80; 127,59; 127,11; 128,70; 134,73; 137,26; 137,15; 154,78; 153,52.	0,26/–; IR: 3382 (OH) cm^{-1}
4a	33,52; 49,91; 55,56; 109,67; 113,59; 119,09; 119,44; 121,38; 121,80; 122,84; 126,64; 126,75; 127,52; 128,09; 128,71; 136,25; 137,65; 136,85; 153,88; 153,36	0,54/0,26
4c	33,50; 55,58; 111,15; 119,17; 121,47; 119,29; 121,94; 122,93; 122,60; 127,39; 136,17; 136,50; 153,36; 153,93	0,39/0,16
5a	40,97; 41,77; 53,20; 55,58; 59,14; 107,00; 117,50; 120,99; 123,72; 123,94; 127,03; 127,72; 128,44; 133,01; 136,70; 138,50; 154,10; 152,27; 151,92	0,66/0,34
5b	36,06; 41,19; 41,50; 55,61; 61,69; 107,31; 117,65; 120,98; 123,72; 127,76; 133,39; 136,83; 154,10; 153,16; 152,12	0,45/0,30
5c	41,72; 42,39; 52,87; 55,58; 109,58; 118,49; 120,92; 123,74; 124,12; 127,60; 132,48; 136,81; 151,41; 152,02; 154,08	0,31/0,66; IR: 3380, 3276 (NH)
5d	(50 °C): 39,76; 42,92; 52,47; 53,55; 55,71; 114,92; 121,12; 122,57; 123,76; 124,21; 127,96; 134,58; 137,18; 142,20; 154,46; 153,82; 151,13	0,37/0,13 IR: 1716
6	(CDCl_3/d_6 -DMSO, 50 °C): 37,29; 37,69; 46,42; 52,51; 53,05; 57,83; 114,81; 122,64; 124,34; 128,64; 129,50; 131,27; 131,88; 134,20; 142,00; 148,04; 153,14; 156,75	IR (KBr): 1679 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)
8	38,08; 39,32; 53,09; 56,36; 58,74; 107,50; 117,83; 124,29; 126,94; 127,25; 127,85; 128,35; 128,53; 128,62; 131,24; 133,68; 135,94; 138,02; 155,54; 151,94; 150,99	0,51/–; IR: 2430 (B–H) cm^{-1}

*) R_f -Produkt/ R_f -Edukt; Fließmittel: EtAc/Hexan 3:2

Tabelle 2: ^1H NMR- und MS-Daten von **2b**, **2d**, **3–10**

	^1H NMR (CDCl ₃), δ (ppm), J (Hz)	MS, m/z (%)
2b	3,21 (s, 3 H, OCH ₃), 5,40 (s, 2 H, N–CH ₂ O), 7,28–7,24 (m, 2 H, 5-H/6-H), 7,45–7,42 (m, 1 H, 7-H), 7,70 (s, 1 H, 2-H), 8,24–8,22 (m, 1 H, 4-H), 9,94 (s, 1 H, CHO)	–
2d	(d ₆ -Aceton): 4,12 (s, 3 H, OCH ₃), 7,41–7,36 und 7,48–7,42 (2 t, J = 7,6 bzw. 7,8 Hz, 2 arom. H, 5-H und 6-H), 8,21–8,16 und 8,25–8,21 (2 d, je J = 7,6 Hz, 2 arom. H, 5-H und 6-H), 8,52 (s, 1 heteroarom. H, 2-H), 10,13 (s, 1 H, CHO)	203 (M ⁺ , 100), 158 (66), 130 (37), 116 (44), 103 (12), 89 (36), 63 (19), 59 (42)
3a	3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 4,89 (s, 1 H, OH), 5,22 (s, 2 H, Ar–CH ₂), 6,04 (s, 1 H, HC–OH), 7,03–6,99 (m, 1 H, 5-H), 7,05 (s, 1 H, 2-H), 7,14–7,07 (m, 4 arom. H), 7,29–7,16 (m, 5 arom. H, Benzyl-H), 7,46 (dd, J = 1,00/8,00, 1 H, 4-H), 8,24 (dd, J = 0,7/2,80, 1 H, Py-6-H)	344 (M ⁺ , 65), 327 (M ⁺ –OH, 20), 236 (40), 208 (10), 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 100)
3b	3,13 (s, 3 H, C–OCH ₃), 3,74 (s, 3 H, Py–OCH ₃), 4,81 (s, 1 H, OH), 5,29 (s, 2 H, N–CH ₂ O), 5,95 (s, 1 H, HC–OH), 7,00–6,96 (m, 1 H, 5-H), 7,02 (s, 1 H, 2-H), 7,06–7,00 (m, 1 arom. H), 7,17–7,09 (m, 2 arom. H), 7,39–7,34 (m, 2 H, 4-H/4'-H), 8,18 (d, J = 2,56, 1 H, 6'-H)	298 (M ⁺ , 100), 280 (M ⁺ –H ₂ O, 25), 267 (M ⁺ –OCH ₃ , 25), 237 (20), 190 (70), 130 (80), 109 (80)
3c	(d ₆ -DMSO/d ₄ -MeOH 6:1): 3,79 (s, 3 H, OCH ₃), 5,71 (d, J = 4,30, 1 H, OH), 5,96 (s, 1 H, HC–OH), 6,93–6,88 (m, 1 H, 5-H), 7,06–7,01 (m, 1 H, 6-H), 7,10 (s, 1 H, 2-H), 7,33 (d, J = 8,10, 1 H, 7-H), 7,35 (dd, J = 3,00/8,70, 1 H, 4'-H), 7,50 (d, J = 7,90, 1 H, 4-H), 7,56 (d, J = 8,70, 1 H, 3'-H), 8,16 (d, J = 3,00, 1 H, 6'-H), 10,79 (s, 1 H, 1-H)	254 (M ⁺ , 100), 237 (70), 236 (M ⁺ –H ₂ O, 90), 235 (80), 193 (40), 192 (30), 146 (40), 118 (80), 117 (50), 109 (65)
3d	3,82 (s, 3 H, N–CO ₂ CH ₃), 3,99 (s, 3 H, Py–OCH ₃), 5,05 (s, 1 H, OH), 5,96 (s, 1 H, HC–OH), 7,20–7,11 (m, 3 arom. H), 7,31–7,26 (m, 1 arom. H), 7,43 (d, J = 7,90, 1 H, 4-H), 7,53 (s, 1 H, 2-H), 8,14 (verbr. d, J = 7,50, 1 H, 7-H), 8,25 (d, J = 3,00, 1 H, 6'-H)	312 (M ⁺ , 100), 295 (20), 283 (20), 251 (15), 204 (30), 188 (60), 175 (40), 117 (30), 109 (90)
4a	8,25 (d, J = 2,56 Hz, 1 H, 6'-H), 7,51 (d, J = 8,12, 1 H, 4-H), 7,29–7,22 (m, 4 arom. H), 7,16–7,03 (m, 6 arom. H), 7,03 (s, 1 H, 2-H), 5,25 (s, 2 H, Ar–CH ₂), 4,24 (s, 2 H, Het–CH ₂), 3,79 (s, 3 H, OCH ₃)	328 (M ⁺ , 95), 237 (M ⁺ –C ₇ H ₇ , 100), 220 (20), 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 70)
4b	3,80 (s, 3 H, N–C–OCH ₃), 4,23 (s, 2 H, Het–CH ₂), 5,39 (s, 2 H, N–CH ₂ O), 7,01 (s, 1 H, 2-H), 7,12–7,06 (m, 3 H, 5-H/3'-H/4'-H), 7,25–7,20 (m, 1 H, 6-H), 7,44 (d, J = 8,12, 1 H, 7-H), 7,50 (d, J = 7,66, 1 H, 4-H), 8,26 (dd, J = 1,28/2,56, 1 H, 6'-H)	282 (M ⁺ , 100), 251 (M ⁺ –OCH ₃ , 50), 237 (M ⁺ –CH ₃ OCH ₂ , 50), 218 (25), 174 (12), 130 (25)
4c	3,80 (s, 3 H, OCH ₃), 4,25 (s, 2 H, Het–CH ₂), 7,01–6,99 (m, 1 H, 2-H), 7,10–7,04 (m, 3 H, 5-H/3'-H/4'-H), 7,18–7,14 (m, 1 H, 6-H), 7,32 (dt, J = 0,80/8,10, 1 H, 7-H), 7,50 (d, J = 8,00, 1 H, 4-H), 8,25 (dd, J = 0,80/2,80, 1 H, 6'-H), 8,36 (br. s, 1 H, 1-H)	238 (M ⁺ , 100), 130 (2)
5a	2,93 (dd, J = 8,98/13,68, 1 H, Het–CH ₂), 3,10 (dd, J = 6,41/8,97, 1 H, 2-H), 3,18 (dd, J = 6,41/13,68, 1 H, Het–CH ₂), 3,38 (t, J = 8,97, 1 H, 2-H), 3,83 (s, 3 H, OCH ₃), 4,26 und 4,20 (je d, je J = 15,15, je 1 H, Ar–CH ₂ –N), 6,49 (d, J = 7,70, 1 H, 7-H), 6,66–6,62 (m, 1 H, 5-H), 6,91 (d, J = 6,84, 1 H, 4-H), 6,96 (d, J = 8,55, 1 H, 3'-H), 7,10–7,05 (m, 2 H, 6-H/4'-H), 7,32–7,24 (m, 5 arom. H, Benzyl-H), 8,25 (d, J = 2,99, 1 H, 6'-H)	a) CI: 331 (M ⁺ +1, 100), 208 (5); b) EI: 330 (M ⁺ , 2), 237 (5), 208 (5), 123 (100), 108 (20), 91 (C ₇ H ₇ ⁺ , 30)
5b	2,73 (s, 3 H, N–CH ₃), 2,93 (dd, J = 8,98/13,68, Het–CH ₂), 3,06 (dd, J = 6,41/8,55, 1 H, 2-H), 3,16 (dd, J = 6,41/13,68, 1 H, Het–CH ₂), 3,33 (t, J = 8,55, 1 H, 2-H), 3,74–3,67 (m, 1 H 3-H), 3,86 (s, 3 H, OCH ₃), 6,50 (d, J = 8,12, 1 H, 7-H), 6,66–6,62 (m, 1 H, 5-H), 6,88 (d, J = 6,84, 1 H, 4-H), 7,03 (d, J = 8,55, 1 H, 3'-H), 7,12–7,08 (m, 1 H, 6-H), 7,13 (dd, J = 2,99/8,55, 1 H, 4'-H), 8,29 (d, J = 2,99, 1 H, 6'-H)	254 (M ⁺ , 5), 144 (7), 132 (10), 108 (25)
5c	3,16 und 2,94 (je dd, J = 5,99/13,68 bzw. 8,97/13,68, je 1 H, Het–CH ₂), 3,30 (dd, J = 6,41/8,97, 1 H, 2-H), 3,58 (t, J = 8,97 Hz, 1 H, 2-H), 3,81–3,76 (m, 1 H, 3-H), 3,85 (s, 3 H, OCH ₃), 3,85–3,70 (verbr. s, 1 H, NH), 6,69–6,63 (m, 2 H, 5-H und 7-H), 6,90 (d, J = 7,27, 1 H, 4-H), 7,04–7,00 (m, 2 H, 6-H und 3'-H), 7,11 (dd, J = 2,57/8,55, 1 H, 4'-H), 8,29 (d, J = 2,57, 1 H, 6'-H)	a) CI: 281 (M ⁺ +41, 3), 269 (M ⁺ +29, 7), 241 (M ⁺ +1, 100), 189 (2), 123 (20); b) EI: 241 (M ⁺ , 2), 123 (100), 108 (30)
5d	3,16 und 2,91 (je dd, J = 5,70/14,10 bzw. 9,00/14,10, je 1 H, Het–CH ₂), 3,79 (dd, J = 5,30/10,90, 1 H, 2-H), 3,81 (verbr. s, 3 H, N–CO ₂ CH ₃), 3,93–3,85 (m, 1 H, 3-H), 3,84 (s, 3 H, Het–OCH ₃), 4,03 (dd, J = 9,40/10,90, 1 H, 2-H), 6,94–6,90 (dt-ähnll., J = 1,10/7,30, 1 H, 5-H), 7,00–6,96 (m, 2 H, 3'-H und 4-H), 7,10 (dd, J = 3,00/8,60, 1 H, 4'-H), 7,18 (t-ähnll., 1 H, 6-H), 7,76 (verbr. s, 1 H, 7-H), 8,28 (d, J = 3,00, 1 H, 6'-H)	a) CI: 327 (M ⁺ +29, 2), 299 (M ⁺ +1, 100), 123 (15); b) EI: 123 (100), 108 (20)
6	(CDCl ₃ /d ₆ -DMSO, 50 °C): 3,49 und 3,40 (je dd, J = 6,41/15,81 bzw. 8,97/15,81, je 1 H, Het–CH ₂), 3,81 (s, 3 H, N–CO ₂ CH ₃), 3,83 (dd, J = 4,28/11,12, 1 H, 2-H), 4,01–3,94 (m, 1 H, 3-H), 4,08 (s, 3 H, Het–OCH ₃), 4,19 (dd, J = 8,98/11,12, 1 H, 2-H), 4,31 (s, 3 H, N ⁺ –CH ₃), 6,99–6,92 (m, 2 H, 4-H und 5-H), 7,25–7,21 (t-ähnll., 1 H, 6-H), 7,74 (verbr. s, 1 H, 7-H), 7,96 (d, J = 9,40, 1 H, 3'-H), 8,09 (dd, J = 2,56/9,40, 1 H, 4'-H), 8,96 (d, J = 2,56, 1 H, 6'-H)	313 (M ⁺ –I, 100), 299 (70), 241 (15), 176 (10), 123 (10)
7	3,86 und 2,61 (je s, je 3 H, OCH ₃ und CH ₃ CO), 7,19 (dd, J = 3,00/8,70, 1 H, 4-H), 7,98 (d, J = 8,70, 1 H, 3-H), 8,26 (d, J = 3,00, 1 H, 6-H)	151 (M ⁺ , 60), 149 (90)

	¹ H NMR (CDCl ₃), δ (ppm), J (Hz)	MS, m/z (%)
8	3,09 (dd, J = 4,90/9,20, 1 H, 2-H), 3,27 (dd, J = 8,20/14,60, 1 H, Het-CH ₂), 3,33 (dd, J = 8,30/9,20, 1 H, 2-H), 3,43–2,43 (breites s, 2 H, BH ₂), 3,47 (dd, J = 6,70/14,60, 1 H, Het-CH ₂), 3,78 (m, 1 H, 3-H), 3,90 (s, 3 H, OCH ₃), 4,30 und 4,17 (je d, je J = 14,70, je 1 H, Ar-CH ₂), 6,55 (d, J = 7,90, 1 H, 7-H), 6,64 (dt, J = 0,90/7,50, 1 H, 5-H), 6,83 (d, J = 7,50, 1 H, 4-H), 7,11–7,07 (m, 1 H, 6-H), 7,12 (d, J = 8,70, 1 H, 3'-H), 7,29–7,24 (m, 1 arom. H, Benzyl), 7,34–7,30 (m, 4 arom. H, Benzyl), 7,43 (dd, J = 2,99/8,70, 1 H, 4'-H), 8,37 (d, J = 2,99, 1 H, 6'-H)	a) CI: 370 (M ⁺ , 20), 331 (85), 208 (5), 123 (30), 79 (100); b) EI: 330 (M ⁺ -BH ₂ CN, 2), 208 (2), 123 (100), 91 (C ₇ H ₇ , 30)
9	3,77 (s, 3 H, OCH ₃), 5,18 (s, 4 H, Ar-CH ₂ -N), 6,75 (s, 2 H, 2-H), 6,06 (s, 1 H, CH), 7,24–7,16 und 7,11–6,94 (je m, je 9 arom. H), 7,41 (d, J = 7,69 Hz, 2 H, 4-H), 8,28 (d, J = 2,99 Hz, 1 H, 6'-H)	534 (M ⁺ +1, 15), 355 (10), 327 (M ⁺ -Benzylindol, 100), 208 (30)
10	3,88 (s, 3 H, OCH ₃), 7,23 (dd, J = 2,57/8,70 Hz, 1 H, 4-H), 8,36 und 7,89 (je d, J = 2,57 bzw. 8,70 Hz, je 1 H, 6-H und 3-H), 9,92 (s, 1 H, CHO)	138 (M ⁺ +1, 100)

3.4.3. 3-[1-Hydroxy-1-(5-methoxy-pyridin-2-yl)-methyl]-indol-1-carbonsäuremethylester (**3d**)

Herstellung analog **3a** (3.4.1.) aus 354 mg (1.88 mmol) **1**. FC (EtAc/Hexan/ MeOH/25% NH₃ 15:5:1:0,1); Ausb.: 200 mg (34%), DC (Fl. wie FC): R_f = 0,53; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3357 (OH), 1738 (C=O).

3.4.4. 1-(1-H-Indol-3-yl)-1-(5-methoxy-pyridin-2-yl)-methanol (**3c**)

Umsetzung analog **3a** (3.4.1.): Aus 518 mg (2.75 mmol) **1** und 620 mg (3.3 mmol) **2c**/15 ml THF; FC (EtAc/Hexan 1:1); Ausb.: 70 mg (10%), Schmp. 150 °C (EtAc); DC (EtAc/ Hexan/MeOH/ 25% NH₃ 15:5:1:0,1): R_f = 0,37 (Nebenprod. **7** [s. 3.8.]; R_f = 0,79). C₁₅H₁₄N₂O₂

3.5. Methoxypyridinylindole 4

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung des jeweiligen sek. Alkohols **3** in EtOH p.a. gibt man N-HCl und 5% Pd-Kohle und hydriert bei 70 bar und Raumtemperatur. Der Katalysator wird abzentrifugiert und mit EtOH nachgewaschen. Das Lösungsmittel destilliert man i.Vak. ab, verteilt den Rückstand zwischen gesätt. NaHCO₃-Lösung und Et₂O und extrahiert noch dreimal mit Et₂O. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. konzentriert. Der farblose ölige Rückstand ist für weitere Umsetzungen rein genug.

3.5.1. 1-Benzyl-3-(5-methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-1-H-indol (**4a**)

Aus 64 mg (0.186 mmol) **3a**/5 ml EtOH/2 ml 0,1 N-HCl (0,20 mmol)/25 mg Katalysator; Hydrierzeit: 3 h; Ausb.: 61 mg (100%). C₂₂H₂₀N₂O

3.5.2. 1-Methoxymethyl-3-(5-methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-1-H-indol (**4b**)

Aus 3.12 g (10.5 mmol) **3b**/20 ml EtOH/10 ml N-HCl (10 mmol)/800 mg Katalysator; Hydrierzeit: 1,5 h; Ausb.: 2,52 g (85%), DC (EtAc/Hexan 3:2): R_f = 0,33 (Edukt: R_f = 0,10). C₁₇H₁₈N₂O₂

3.5.3. 3-(5-Methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-1-H-indol (**4c**)

Aus 80 mg (0,32 mmol) **3c**/5 ml EtOH/4 ml 0,1 N-HCl (0,4 mmol)/30 mg Katalysator, Hydrierzeit: 3 h; Ausb.: 75 mg (100%). C₁₅H₁₄N₂O

3.6. Methoxypyridinylindoline 5

3.6.1. 1-Benzyl-3-(5-methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1-H-indol (**5a**)

Methode A, aus **4a**: Eine Lösung von 100 mg (0,30 mmol) **4a** in 1 ml Eisessig versetzt man unter Eiskühlung mit 3 ml TFA und fügt unter Rühren und ständigem Kühlen portionsweise 100 mg NaBH₃CN zu. Nach 1 h lässt man die Mischung auf Raumtemperatur kommen und gibt bis zur vollständigen Umsetzung noch etwas NaBH₃CN zu (DC-Kontrolle). Die Mischung wird unter Eiskühlung mit 2 N-NaOH alkalisiert und anschließend mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die Etherextrakte wäscht man mit 2 N-NaOH und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über K₂CO₃ und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der ölige Rückstand wird durch FC (EtAc/Hexan 3:2) gereinigt. Ausb.: 86 mg (86%) farbloses Öl. Methode B, aus **3a** (schrittweise via **4a**, als Eintopfreaktion) und Boran-Komplex **8**: Zu einer Lösung von 5,0 g (14,5 mmol) **3a** in 25 ml MeOH gibt man unter Rühren und Eiskühlung 1,0 g NaBH₃CN und fügt 25 ml Eisessig zu, wobei sich die Mischung rot färbt. Nach 20 min gibt man

zunächst noch 1,0 g portionsweise zu (Dauer ca. 10 min), dann – nach Aufwärmen auf Raumtemperatur – weitere ca. 2 g NaBH₃CN bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts (Dauer ca. 3,5 h); die analytischen Daten einer hier gezogenen Probe stimmen mit denen von **4a** (s. o.) überein. Zur Mischung gibt man nunmehr unter Eiskühlung 1,0 g NaCNBH₃ sowie innerhalb von 1 h 85 ml TFA. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur fügt man schließlich noch 1,5 g NaCNBH₃ innerhalb von 3,5 h zu und rührt noch 12 h weiter. Unter Kühlung (Eis/NaCl-Mischung) setzt man nacheinander 25 ml 2N-NaOH, 100 ml Et₂O und zuletzt 100 ml 16,5-N NaOH zu. Die H₂O-Phase extrahiert man viermal mit Et₂O und wäscht die organischen Phasen zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung. Zur Abtrennung des Boran-Komplexes **8** (s.u.) werden diese viermal mit N-HCl extrahiert. Nach Waschen mit Et₂O werden die HCl-Extrakte unter Eiskühlung mit 16,5 N-NaOH alkalisiert, mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Et₂O ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organ. Extrakte mit K₂CO₃ und Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der ölige Rückstand über eine kurze Kieselgel-Säule (EtAc/Hexan 1:1) gereinigt. Ausb.: 3,92 g (82%) farbl. Öl. C₂₂H₂₂N₂O

3.6.2. 3-(5-Methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1-H-indol (**5b**)

Eine eisgekühlte Lösung von 550 mg (1.95 mmol) **4b** in 2 ml Eisessig versetzt man mit 6 ml TFA und gibt unter Rühren und Kühlen portionsweise 100 mg NaCNBH₃ zu. Nach 1 h lässt man auf Raumtemperatur kommen und fügt weiteres NaCNBH₃ bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts zu (DC-Kontrolle). Die Mischung wird erneut gekühlt, mit 2 N-NaOH alkalisiert und dreimal mit Et₂O extrahiert. Nach Waschen mit 2 N-NaOH und gesättigter NaCl-Lösung trocknet man die Et₂O-Extrakte mit K₂CO₃, destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab und reinigt den öligen Rückstand durch FC (EtAc/Hexan 3:2). Ausb.: 352 mg (71%) farbl. Öl. C₁₆H₁₈N₂O

3.6.3. 3-(5-Methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1-H-indol (**5c**)

Zu einer Lösung von 3,85 g (11.67 mmol) **5a** in 50 ml EtOH p.a. gibt man 50 ml N-HCl sowie 1,0 g 5% Pd-Kohle und hydriert 3 h bei 60 bar und Raumtemperatur. Nach Abfiltrieren und Nachwaschen des Katalysators mit EtOH wird das Filtrat i.Vak. auf ca. die Hälfte des Volumens konzentriert und mit Et₂O gewaschen. Die mit Et₂O überschichtete saure Phase wird mit festem NaHCO₃ alkalisiert und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Extrakte werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Ausb.: 2,67 g (95%) farbl. Öl. C₁₅H₁₆N₂O

3.6.4. 3-(5-Methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-2,3-dihydroindol-1-carbonsäuremethylester (**5d**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Mischung aus 2,64 g (11 mmol) **5c**, 50 ml Et₂O und 30 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung tropft man unter Rühren 1,08 g (11 mmol) Chlorameisensäuremethylester. Bei einer ggf. eintretenden Fällung gibt man Et₂O bis zur klaren Lösung zu. Nach 10 min Rühren prüft man dc (Et₂O/Hexan 3:2) auf Vollständigkeit der Umsetzung und fügt ggf. noch etwas Halogenid zu. Das überschüssige Reagenz wird durch Zugabe von einigen Tropfen 25% NH₃ und anschließendes Rühren zersetzt (Dauer 5 min). Die wässrige Schicht wird mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, mit K₂CO₃ getrocknet und i.Vak. konzentriert. Den öligen Rückstand kristallisiert man mit wenig Et₂O. Ausb.: 3,10 g (94%) farbl. Kristalle, Schmp. 81 °C. C₁₇H₁₈N₂O₃

3.7. 5-Methoxy-2-(1-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmethyl)-1-methylpyridiniumiodid (**6**)

Eine Mischung aus 708 mg (2,38 mmol) **5d** und 5,5 g (39 mmol) CH₃I in 3,5 ml Aceton wird 5 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Das Kristallisat wird abgesaugt und mit Et₂O gewaschen. Ausb.: 1,39 g (92%) schwach gelbe Kristalle; Schmp. 200 °C.
C₁₈H₂₁N₂O₃I

3.8. 1-(5-Methoxypyridin-2-yl)-ethanon (**7**) als Nebenprodukt von **3c**

Farbloses Öl, DC s. o.; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 1691 (C=O).

3.9. Indolin-Boran-Komplex **8** als Nebenprodukt von **5a**

Das vorstehende Rohprodukt **5a** enthält in der mit HCl extrahierten Et₂O-Phase (s. o.) einige % des farbl., harzig-öligen Boran-Komplexes **8**.
C₂₃H₂₅BN₃O

3.10. Saure Zersetzungsprodukte von **3a**

Wenige mg **3a** werden 5–10 min mit N–HCl behandelt. Nach Alkalisieren der Mischung extrahiert man mit Ether und trennt die Produkte durch FC (EtAc/Hexan 1 : 1).

3.10.1. Bis-(1-benzylindol-3-yl)-5-methoxypyridin-2-yl-methan (**9**)

Schmp. 149 °C; DC (EtAc/Hexan 3 : 2): R_f = 0,84 (Edukt: R_f = 0,26). – Hydrochlorid: Schmp. 181 °C.

3.10.2. 5-Methoxypyridin-2-carbaldehyd (**10**)

Farbloses Öl, DC (EtAc/Hexan 3 : 2): R_f = 0,67 (Edukt: R_f s. o.), IR (Film): ν (cm⁻¹) = 1703 (CHO).

¹ Aus der Dissertation W. Erdle, München 1998. ² 33. Mitt.: s. Lit. [8]

Literatur

- 1 Reimann, E.; Hargasser, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 823 (1988)
- 2 Uppal, S. S.; Kelly, H. C.: J. Chem. Soc. D, 1619 (1970)
- 3 Clark, G. J.; Deady, L. W.: Austr. J. Chem. **34**, 927 (1981)
- 4 Nedenskov, P.; Clauson-Kaas, N.; Lei, J.; Heide, H.; Olsen, G.; Jansen, G.: Acta Chem. Scand. **23**, 1791 (1969)
- 5 Lombardino, J. G.: J. Med. Chem. **24**, 39 (1981)
- 6 Leeson, P. D.; Emmet, J. C.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 3085 1988
- 7 Kurihara, T.; Fujimoto, T.; Harusawa, S.; Yoneda, R.: Synthesis, 396 (1987)
- 8 Reimann, E.; Haßler, Th.: Pharmazie **51**, 537 (1996)
- 9 Somei, M.; Saida, Y.; Komura, N.: Chem. Pharm. Bull. **34**, 4116 (1986)
- 10 Moody, C. J.; Ward, J. G.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2903 (1984)

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

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