

40. Eine einfache Synthese für 2-Aminomethyl-indene

11. Mitteilung über metallorganische Reaktionen und Folgeprodukte¹⁾

von Adrian Marxer²⁾

Chemische Forschung der Division Pharma der *Ciba-Geigy AG*, CH-4002 Basel

(15. VII. 81)

Summary

To obtain the title compounds 1-aminomethyl-substituted *a*-vinyl-benzyl alcohols of type **13** are treated with concentrated sulfuric acid in acetic or propionic acid containing small amounts of their anhydrides to give aminomethyl-indenes in excellent yield. Depending on the benzyl alcohols used, the new indenenes are substituted at C(2) by an aminomethyl group, and at C(3) by various substituents, examples of which are given in *Table 3*, according to R in the benzyl alcohols of *Table 1*. To obtain a ring closure, the benzyl alcohol **13** must at least contain one free ortho position.

The starting benzyl alcohols are easily obtainable by *Grignard* reaction, e.g. from 2-bromo-3-(dimethylamino)-1-propen, originally detected by *Normant et al.* [7], and various ketones.

If a tricyclic ketone is used, benzyl alcohols of types **19**, **20** and **21** (*Table 2*) are obtained in excellent yields. From these, ring closures lead to tetracyclic compounds of types **22**, **23** and **24** (*Table 4*) but in lower yields (13–42%).

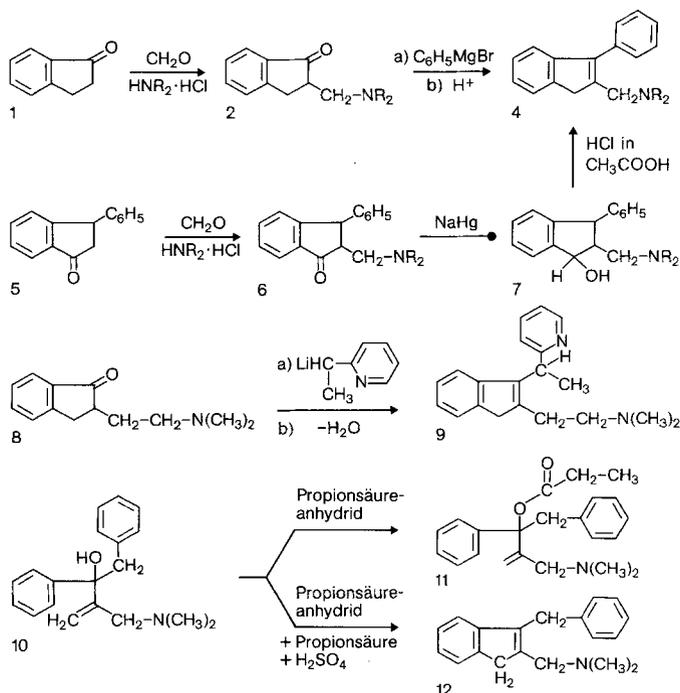
In seiner ausführlichen Zusammenstellung über Synthesen von Inden und Inden-derivaten erwähnt *Gannelin* [2] eine Methode zur Herstellung von 3-Aryl-2-aminomethyl-indenen, die zunächst von *Hoffmann & Schellenberg* [3] beschrieben und später von *Zaugg & Horrom* [4] erneut aufgegriffen wurde, und die darin besteht, dass das 1-Indanon (**1**, *Schema 1*) durch eine *Mannich*-Kondensation in das Aminomethylketon **2** und dieses durch eine *Grignard*-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid und eine anschliessende Wasserabspaltung aus dem entstandenen tertiären Alkohol **3** in das 2-Aminomethyl-3-phenylinden **4** übergeführt wird.

Zaugg & Horrom erhalten Produkt **4** auch aus 3-Phenyl-1-indanon (**5**): eine *Mannich*-Kondensation führt zu 2-Aminomethyl-3-phenyl-1-indanon **6**; Reduktion von **6** liefert das entsprechende 1-Indanol **7**, von dem schliesslich durch Wasserabspaltung und Isomerisierung **4** entsteht.

¹⁾ 10. Mitt.: s. [1].

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Zentrale Funktion Forschung der *Ciba-Geigy AG*.

Schema 1



Huebner et al. [5] [6] gehen zur Herstellung von Pyridylmethyl-indenen von dem über mehrere Stufen erhaltenen 2-Dimethylaminoäthyl-1-indanon (**8**) aus und setzen dieses mit 2-(1-Lithioäthyl)pyridin um; aus dem erhaltenen tertiären Alkohol wird durch Wasserabspaltung (\pm)-3-[1-(2-pyridyl)äthyl]-2-(2-dimethylaminoäthyl)-inden (**9**) erhalten.

Die Ausbeuten werden bei Zaugg & Horrom angegeben: sie sind schlecht auf Stufe **5** \rightarrow **6** infolge der Unbeständigkeit der Mannich-Ketone. Der Weg von Hoffmann & Schellenberg (**1** \rightarrow **4**) wird als nur wenig besser beschrieben.

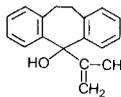
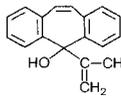
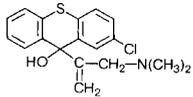
Wir sind bei der Acylierung von Benzyl-phenyl-alkoholen vom Typ **10** auf eine neue Synthese ähnlich substituierter Indene gestossen. Bei der Einwirkung von Propionsäureanhydrid auf **10** (Schema 1) wird der analgetisch hochwirksame Propionsäure-[1-benzyl-2-(dimethylamino)methyl-1-phenyl]-2-propenylester (**11**) [7] erhalten. Wurde ein grosser Teil des Propionsäureanhydrids durch Propionsäure ersetzt und dafür konz. Schwefelsäure zugetropft, so entstand in exothermischer Reaktion eine neue Verbindung **12** (3-Benzyl-2-(dimethylamino)methyl-inden), die weder eine Hydroxy- noch eine Estergruppe enthielt (IR.) und deren $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum kein Signal von Vinylprotonen mehr zeigte, dafür aber 3 deutliche CH_2 -Gruppen aufwies (vgl. Tab. 2, **14e** \equiv **12**). Eine Butadienstruktur liess sich daher ausschliessen; der Ringschluss zum Inden **12** entsprach dagegen den erwähnten analytischen Resultaten.

Tabelle 1. Struktur und analytische Daten der Verbindungen 13

Nr.	S	R	Smp. der Base/Smp. des Hydrochlorids [°C]	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse				Ausbeute ^{a)} %
					C	H	Cl	N	
13a	H	C ₆ H ₅	83-85°/ 202-204°	C ₁₈ H ₂₂ ClNO (303,84)	Ber. 71,15 Gef. 70,89	7,30 7,12			88
13b	Isopropyl (p)	C ₆ H ₅	-/219-221°	C ₂₁ H ₂₈ ClNO (335,91)	Ber. 72,92 Gef. 72,67	8,16 8,30	10,25 10,11		95
13c	C ₆ H ₅ (p)	C ₆ H ₅	107-110°/ 208-209°	C ₂₄ H ₂₆ ClNO (379,93)	Ber. 75,87 Gef. 75,44	6,90 7,09	9,33 9,12	3,69 3,37	97
13d	H	CH ₃	-/147-149°	C ₁₃ H ₂₀ ClNO (271,76)	Ber. 64,58 Gef. 62,91 ^{b)}	8,34 8,36	14,67 14,70	5,79 5,73	14 ^{c)}
13e (= 10)	H	CH ₂ C ₆ H ₅	56-58°/ 237-239°	C ₁₉ H ₂₃ NO (281,38)	Ber. 81,10 Gef. 80,95	8,24 8,32			35 ^{d)}
				C ₁₉ H ₂₄ ClNO (317,86)	Ber. 71,80 Gef. 71,52	7,61 7,44			
13f	H	4-Pyridyl	79°/ 194-196°	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ^{e)} (268,35)	Ber. 76,08 Gef. 75,94	7,51 7,75		10,44 10,42	79
13g	H	4-Pyridyl	-/191-193°	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ^{f)} (330,86)	Ber. ^{g)}		10,72 10,59		56-59
13h	CH ₃ O (p)	4-Pyridyl	79°/ 172-173°	C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ (334,85)	Ber. 64,57 Gef. 64,37	6,92 6,99	10,59 10,82	8,37 8,34	71
13i	3,4-(CH ₃ O) ₂		-/167-169°	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ ^{h)} (367,88)	Ber. 58,77 Gef. 58,17	7,12 6,98	9,64 9,44	11,42 11,31	69

^{a)} Ausbeute bezieht sich auf die Base. ^{b)} Der Gehalt an C und H stimmt auf C₁₃H₂₀ClNO · 1/2 H₂O. Verbindung **13d** nimmt rasch Wasser aus der Luft. ^{c)} Die niedrige Ausbeute erklärt sich durch die Bildung von Nebenprodukten aus di- und trimerem Acetophenon. ^{d)} Die niedrige Ausbeute erklärt sich durch die Bildung von 60% Desoxybenzoin. ^{e)} Das Monohydrochlorid kristallisiert leichter als das Dihydrochlorid. Beide Salze enthalten Kristallwasser. DC. der Base (CH₃OH/NH₃): Rf 0,82. ^{f)} Diese Verbindung enthält anstelle des Dimethylamino- eine Pyrrolidinogruppe. ^{g)} Kristallwasser bzw. Kristallsolvens konnte nicht entfernt werden; deshalb war eine Elementaranalyse undurchführbar. ^{h)} Das ¹H-NMR.-Spektrum (100 MHz, CDCl₃) von **13i** zeigt 2 s bei 5,07 und 5,53 ppm (2 Vinylprotonen).

Tabelle 2. Struktur und analytische Daten der Verbindungen 19-21

Nr.	Struktur	Smp. der Base/ Smp. des Hydrochlorids [0°C]	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse			Ausbeute [%]
				C	H	Cl	
19		66-69°/ 234-236°	C ₂₀ H ₂₄ ClNO (329,87)	Ber. 72,82 Gef. 72,63	7,33 7,36	10,75 10,76	95
20		104°/ 230-233°	C ₂₀ H ₂₂ ClNO + 1/2 H ₂ O (327,86 + 9)	Ber. 71,31 Gef. 71,18	6,88 6,94	10,52 10,60	89
21		(110)-117°/ 196-197°	C ₁₈ H ₁₈ ClNOS (331,87) C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NOS (368,35)	Ber. 65,15 Gef. 64,88 Ber. 58,70 Gef. 58,59	5,47 5,36 5,20 5,50	19,25 19,18	80

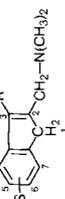


Tabelle 3. Struktur und Daten der Verbindungen 14

Nr.	S	R	Smp. des Mono- bzw. Dihydrochlorids ^{a)} [°C]	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse				MS. c) M ⁺	Ausbeute [%]
					C	H	Cl	N		
14a	H	C ₆ H ₅	67-70 ^{d)} e)	C ₁₈ H ₁₉ N (249,34)						73)
14b	6-[(CH ₃) ₂ CH]	C ₆ H ₅	185-187°	C ₂₁ H ₂₆ ClN (327,90)	Ber. 76,92 Gef. 77,12	7,99 7,92	10,81 10,52		Ber. 291+36 Gef. 291+36 (77,170) ^{f)}	50)
14c	6-(C ₆ H ₅)	C ₆ H ₅	218-220°	C ₂₄ H ₂₄ ClN + 1/2 H ₂ O (361,92+9)	Ber. 75,85 Gef. 75,94	6,90 7,00	9,33 9,37	3,69 3,66	Ber. 325+36 Gef. 325+36	52)
14d	H	CH ₃	218-220°	C ₁₃ H ₁₈ ClN	Ber. 69,79 Gef. 69,76	8,11 8,17	15,85 16,03	6,26 6,43	Ber. 187+36 Gef. 374+187 374=2×187 ^{g)}	20)
14e (=12)	H	CH ₂ C ₆ H ₅	204-205°	C ₁₉ H ₂₂ ClN (299,85)	Ber. 76,11 Gef. 75,81	7,40 7,25	11,82 11,82		Ber. 263+36 Gef. 263 (203,172) ^{h)}	71)
14f	H	4-Pyridyl	221-223°	C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ + 1/2 H ₂ O (323,27+9)	Ber. 61,45 Gef. 61,43	6,37 6,33	21,34 20,86	8,43 8,43	Ber. 250+2×36 Gef. 250+36	78)

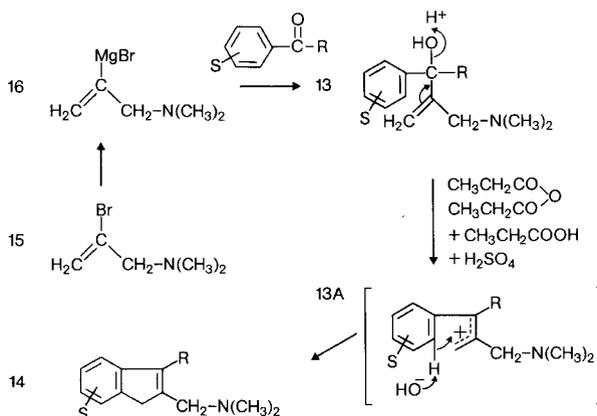
¹H-NMR.-Spektrum^{b)}
 (100, CDCl₃)^{f)}
 7,18 (s, H-C(7))
 4,09 (s, 2 H-C(1))
 4,18 (s, 2 H-C(α))
 kein Vinyl-H
 (100, CDCl₃)
 7,78 (s, H-C(7))^{f)}
 4,06 (s, 2 H-C(1))
 4,10 (s, 2 H-C(α))
 kein Vinyl-H
 CD₃OD+D₂O
 +CF₃COOD (100)
 3,60 (s, 2 H-C(1))
 4,20 (s, 2 H-C(α))
 2,25 (s, H₃C-C(3))
 (100, CDCl₃)
 3,87 (s, CH₂-C₆H₅)
 4,02 (s, 2 H-C(1))
 4,09 (s, CH₂N(CH₃)₂)
 kein Vinyl-H
 (100, D₂O)
 3,74 (s, 2 H-C(1))
 4,18 (s, 2 H-C(α))
 7,75 (m, H-C(2) und H-C(6) des Pyridin-kerns)
 6,90 (m, H-C(3) und H-C(5) des Pyridin-kerns)
 kein Vinyl-H

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Nr.	S	R	Smp. des Mono- bzw. Dihydro- chlorids ^{a)} [°C]	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse				¹ H-NMR.-Spektrum ^{b)}	MS ^{c)} M ⁺	Aus- beute [%]
					C	H	Cl	N			
14g	H	4-Pyridyl	161-164°	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ ^{b)} (312,85)	Ber. 72,95 Gef. 72,67	6,77 6,87	11,33 11,16	(100, CDCl ₃) 4,14 (s, 2 H-C(1)) 4,16 (s, 2 H-C(α))	Ber. 276+36 Gef. 276+36	31 ^μ	
14h	6-OHP)	4-Pyridyl	150° (Zers.)	C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ NO 1(CH ₃) ₂ CHOH (339,27+60,09)	Ber. 60,15 Gef. 60,12	7,07 7,18	17,76 17,48	(100, D ₆ -DMSO) 6,8 (d, H-C(4)) 7,08 (qa, H-C(5)) ^{m)} 7,64 (d, H-C(7)) ⁿ⁾ 4,7 (s, 2 H-C(α)) 3,9 (s, 2 H-C(1))	Ber. 266±2×36 Gef. 266+36 (268=M+2) ^{o)}	56	
14i	6-OHP), 5-OCH ₃		173-175°	C ₁₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ 1 CH ₃ CH ₂ COOH (372,3+74,1)	Ber. 53,82 Gef. 53,52	6,55 6,81	15,88 16,47	kein Vinyl-H (360, D ₆ -DMSO) 7,96 (d); 7,86 (d, 2 H des Pyrazols) 7,63 (s, H-C(4)) 6,15 (s, H-C(7)) 4,75 (AB, 2 H-C(α)) 3,97 (s, 2 H-C(1)) kein Vinyl-H	Ber. 299+2×36 Gef. 299+36		

^{a)} Die Hydrochloride und andere Salze (mit Ausnahme der Oxalate) enthalten meistens 1 mol Kristallwasser oder Kristall-Lösungsmittel. Nach dessen Entfernung (100°, H.V.) werden sie z.T. extrem hygroskopisch. ^{b)} δ in ppm. in Klammern die MHz und das Lösungsmittel. ^{c)} Signale in *m/z*, in Klammern die wichtigsten Fragmente. ^{d)} Smp. der Base. ^{e)} Siehe [4]; Smp. der Base 65-67°, Smp. des Hydrochlorids: 169-170°, Smp. des Hydrogenoxalates: 184-186°. ^{f)} Siehe Text. ^{g)} Es handelt sich um ein Artefakt, da DC. und NMR. von 14d einheitlich. Vgl. Fussnote c) der Tabelle 1. ^{h)} *m/z* 203 = Benzylideninden, *m/z* 172 = M-CH₂C₆H₅. ⁱ⁾ Ausbeute an Base. ^{j)} Ausbeute an Hydrochlorid bzw. Dihydrochlorid. ^{k)} Siehe Fussnote f) der Tabelle 1. ^{l)} Nur *o*-Kopplung (*J*=0,09), ^{m)} *o*-Kopplung (*J*=0,09) und *m*-Kopplung (*J*=0,02). ⁿ⁾ Nur *m*-Kopplung (*J*=0,02). ^{o)} Das Signal bei *m/z* 268 nimmt mit der Ionisationstemperatur an Intensität zu (2 H aus (CH₃)₂CHCH₂?). ^{p)} Spaltung einer Methoxygruppe nach Schema 3. ^{q)} Siehe *Exper. Teil*.

Schema 2



Die neue Reaktion wurde auf ihren allgemeinen Charakter überprüft (vgl. *Schema 2*, **13** → **14**, wobei S=H oder ein Substituent, so aber dass eine *ortho*-Stellung frei bleibt und R=Alkyl, Aryl, Arylalkyl oder ein heterocyclischer Aromat sein kann).

Für den Ringschluss muss durch die Entfernung der OH-Gruppe eine Ladungsverteilung nach Formel **13A** verantwortlich sein.

Die als Ausgangsmaterial benötigten Benzylalkohole **13** (*Tab. 1*) liessen sich durch Modifizierung der Methode von *Normant et al.* [8] gewinnen. (*Normant et al.* haben nachgewiesen, dass die Magnesiumverbindung **16** (aus **15**) sich nicht fragmentiert, im Gegensatz zu dem seinerzeit von uns untersuchten 2-Dimethylaminoäthylmagnesiumbromid [9]).

Tabelle 1 zeigt einige der verwendeten Benzylalkohol-Derivate **13**, während in *Tabelle 3* die daraus erhaltenen Inden-Derivate **14** aufgeführt sind.

Überraschend war der Ringschluss von **13b** zu **14b**, der in die *meta*-Stellung zur Isopropylgruppe und nicht in den unsubstituierten Phenylring erfolgt. Das scharfe Singulett bei 7,18 ppm kann nur von dem isolierten, aromatischen Proton

Schema 3

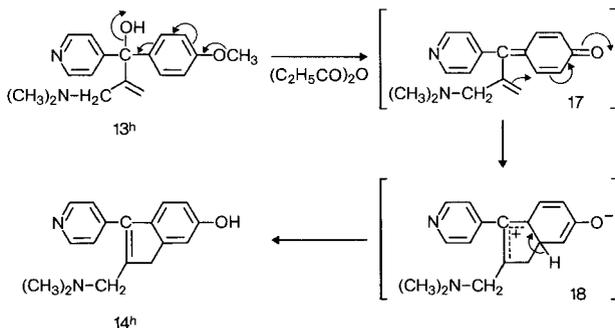
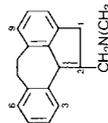
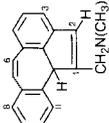
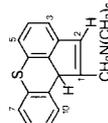


Tabelle 4. Struktur und Daten der tetracyclischen Dimethylaminomethyl-Derivate 22-24

Nr.	R	Smp. des Hydrochlorids ^{a)} [°C]	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse				MS, ^{c)} M ⁺	Ausbeute [%]	
				C	H	Cl	N			
22		172-174°	C ₂₀ H ₂₂ ClN (311,86)	Ber. 77,03 Gef. 76,94	7,11 7,09	11,37 11,49	4,49 4,50	(60, CDCl ₃) 4,45 (2 H-C (α)) ^{d)} 4,0 (2 H-C (1)) ^{d)} 3,02 (4 H, 2 H-C (7) und 2 H-C (8)) (100, CDCl ₃ + D ₆ -DMSO) 7,08 (4B, H-C (6) und H-C (7)) 7,70 (s, H-C (2)) 4,50 (s, H-C (11b)) 4,40 (4B, 2 H-C (α)) (60, D ₆ -DMSO) 7,95 (d, H-C (5) und H-C (7)) 5,65 (s, H-C (2)) 4,60 (s, H-C (10b))	Ber. 275+36 Gef. 275+36	42
23		(199)-205° (Zers.)	C ₂₀ H ₂₀ ClN · 1/2 H ₂ O (309,85 + 9)	Ber. 75,34 Gef. 75,35	6,64 6,75	11,12 11,16		Ber. 273+36+9 Gef. 273+36	13	
24		201-203° (Zers.) 204-206° (Zers.)	C ₁₈ H ₁₈ ClNS · H ₂ O ^{b)} (350,31 + 18) C ₁₈ H ₁₈ ClNS · C ₂ H ₅ OH ^{c)}	Ber. 58,70 Gef. 58,75	5,20 5,29	19,25 19,28		Ber. 273+36+9 Gef. 273+36	37	

a) Siehe Fussnote a) der Tabelle 3. b) Aus Wasser kristallisiert. c) Aus Äthanol kristallisiert. d) Beide Signale sind wegen der Torsion um die Bindung C(7), C(8) vom AB-Typ.

an C(7) herrühren. Ferner lassen die Fragmente $m/z=77$ bzw. $m/z=170$ ($77, M^+-N(CH_3)_2$) eine alleinstehende, unsubstituierte Phenylgruppe erkennen. Alle drei Befunde sprechen für die Formel **14b**.

Eine ähnliche Überlegung führte auch zur Formulierung **14c**.

Besonders erwähnenswert ist der Ringschluss der Benzylalkohole **13h** und **13i** mit *p*-ständiger Methoxygruppe. Dieser verläuft scheinbar über einen ganz anderen Mechanismus, erkennbar einerseits an der Ätherspaltung der Methoxygruppe, andererseits am Eintritt der Reaktion auch bei Abwesenheit von Schwefelsäure (*Schema 3*). Danach wird ein chinoider Übergangszustand (**13h**→**17**) nahegelegt, der über eine innere, elektrophile Substitution dieses Chinons (**17**→**18**) zum 2-Dimethylaminomethyl-3-(4-pyridyl)-6-hydroxyinden (**14h**) führt. Eine gleiche Spaltung ist unter **14i** (*Tab. 2*) aufgeführt. Der Phenolcharakter von **14h** und **14i** geht aus ihrer Löslichkeit in 1 N NaOH hervor.

Diese neue Bildungsweise von 2-Aminomethyl-indenen lässt sich auf die Gewinnung von Aminomethylderivaten tetracyclischer Cyclopenteno-Verbindungen (s. z. B. **22**, **23**, **24**, *Tab. 4*), aus den Benzylalkoholähnlich gebauten Verbindungen **19-21** (*Tab. 2*) ausdehnen; doch sind die Ausbeuten meistens schlecht.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen für die Verbindung **22** das erwartete Bild: keine Vinylprotonen und eine CH_2 -Gruppe in 1-Stellung, sodass die Indendoppelbindung exocyclisch zum Cycloheptadienring zwischen C(2) und C(2a) liegen muss³). Das scheint im Modell möglich, weil die beiden CH_2 -Gruppen an C(7) und C(8) eine geringe Torsion gestatten. Das gespannte System mit einer starren Doppelbindung zwischen C(6) und C(7) in Formel **23** verhindert die Ausbildung einer exocyclischen Doppelbindung C(1) und C(11b), sodass die Indendoppelbindung in die Lage C(1), C(2) ausweicht, wie das Auftreten eines Vinylprotons $\text{H}-\text{C}(2)$ und eines angulären isolierten Protons $\text{H}-\text{C}(11b)$, beide bei tiefem Feld, anzeigt. Verbindung **22** wurde übrigens vergeblich auf anderem Wege von *E. Galantay et al.* [10] zu erreichen versucht.

Ein ähnliches Ausweichen der Doppelbindung manifestiert sich auch im Fall **24** aus Chlorthiaxanthon. Das voluminöse, die Molekel aplanar machende S-Atom verhindert eine exocyclische Lage der Doppelbindung, welche zwei coplanare Benzoringe verlangt, sodass die Indendoppelbindung wiederum in die Lage C(1), C(2) verlagert wird.

Der Autor möchte den Herren Dr. *H. Fuhrer* für die Aufnahme und Diskussion der ^1N - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren, Dr. *H. Hürzeler* für die Aufnahme und Diskussion der Massenspektren, Dr. *W. Padowetz* und Mitarbeitern für die Analysen und *J. Lampert*, *B. Müller* und *K. Bürgi* für ausgezeichnete, experimentelle Mitarbeit danken.

Experimenteller Teil

Allgemeines. - Die Smp. sind nicht korrigiert. Die chemischen Verschiebungen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind in ppm angegeben (interner Standard TMS=0 ppm). THF=Tetrahydrofuran abs., RV.=Rotationsverdampfer.

³) Für die Numerierung dieser Gerüste s. *Tabelle 4*.

1. Herstellung von 1-Dimethylaminomethyl-vinylbromid (15). – In die Lösung von 480 g (2,4 mol) 2,3-Dibrompropen [11] in 1,5 l trockenem Benzol wurden unter Eiskühlung bei einer Innentemperatur von 20° 225 g (5,0 mol) Dimethylamin eingeleitet. Nach 3stdg. Stehen bei RT. wird mindestens 30 Min. auf 60° erhitzt, die Lösung dann vom quantitativ ausgefallenen Dimethylamin-hydrobromid filtriert und der Rückstand gründlich mit Benzol nachgewaschen. Das Benzol wird i.RV. entfernt und der noch benzolhaltige Rückstand destilliert. Sdp. 63°/65 Torr. Ausbeute 78%.

2. Grignard-Reaktionen für die Herstellung der in Tabelle I enthaltenen Verbindungen (allgemeine Methode) an den Beispielen 13f und 19). – 2.1. *a*-(4-Pyridyl)-*a*-[1-dimethylaminomethyl-vinyl]benzylalkohol (13f). In einem Rührkolben wird zu 7,2 g (0,3 mol) getrocknetem und mit Jod aktivierten Magnesium in 25 ml THF die Lösung von 49,2 g (0,3 mol) 1-Dimethylaminomethyl-vinylbromid (15) in 50 ml THF so getropft, dass der Kolbeninhalt dauernd im Sieden bleibt. Nach 3stdg. Sieden (Ölbad 100°) ist das Magnesium verbraucht. Nach Kühlung auf 15° wird die Lösung von 45,8 g (0,25 mol) 4-Benzoylpyridin in 125 ml THF zugetropft und 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wird auf 60 g Ammoniumchlorid in 500 ml Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und mit 2N CH₃COOH (3 × 125 ml) ausgezogen. Aus der ätherischen Phase wird unverbrauchtes Benzoylpyridin (10–20%) zurückgewonnen. Der essigsäure Auszug wird mit 10N NaOH alkalisch gestellt, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, die Ätherphase 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird aus wenig Essigester durch Zugabe von wenig Petroläther umkristallisiert: Smp. 79°. Das in der Essigester-Mutterlauge verbleibende Produkt wird über das Monohydrochlorid gereinigt (durch Zugabe der berechneten Menge 2,3N HCl in Äthanol). Durch Zusatz von 2N NaOH zur wässrigen Lösung des Monohydrochlorids fällt die Base kristallin an: Smp. 79°, Totalausbeute 79%. Das Monohydrochlorid wird aus der Lösung von 53,7 g (0,2 mol) Base in Essigester durch Zusatz von 84 ml 2,38N HCl in Äthanol gewonnen.

2.2. 5-[1-Dimethylaminomethyl-vinyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,e*]cyclohepten-5-ol (19). Die magnesiumorganische Verbindung wird wie im Kap. 2.1 hergestellt und mit 62,4 g (0,3 mol) 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a,e*]cyclohepten-5-on in 200 ml THF umgesetzt. Die beim Aufarbeiten erhaltene ätherische Lösung der Base wird mit 2 × 200 ml 2N HCl ausgezogen, wobei das Hydrochlorid von 19 analysenrein und beinahe quantitativ ausfällt. Die Base wird daraus durch Ausschütten mit verd. NaOH-Lösung und Äther gewonnen.

3. Ringschlüsse zum Inden (allgemeine Methode an den Beispielen 14k, 14h und 14i). – 3.1. 2-Dimethylaminomethyl-3-(4-pyridyl)-inden (14f). Zu einer Lösung von 26,8 g (0,1 mol) 13f in 300 ml Propionsäure und 30 ml Propionsäureanhydrid werden unter Rühren und Kühlen bei 20–30° 50 g (0,5 mol) konz. Schwefelsäure getropft. Die Lösung wird noch 8 Std. bei 50° gerührt, i.RV. bei 65–70° eingedampft und der Rückstand unter Beibehaltung des Vakuums 30 Min. auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Rückstand mit 400 ml eiskaltem Wasser übergossen, wobei eine klare, braune Lösung entsteht, die mit 10N NaOH alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert wird; die organische Phase wird eingedampft und der ölige Rückstand kristallisiert sehr langsam (14f). Er wird in 75 ml Essigester mit 2 Mol-Äquiv. 2,5N HCl in C₂H₅OH behandelt, wobei das Dihydrochlorid von 14f auskristallisiert. Smp. 221–223°.

3.2. Ringschluss unter Spaltung einer Methoxygruppe (am Beispiel 14i). – 2-Dimethylaminomethyl-3-(1-methyl-2-imidazolyl)-5-methoxy-6-hydroxy-inden (14i). Das Gemisch aus 20 g (0,06 mol) 13i und 100 ml Propionsäureanhydrid (ohne Schwefelsäure) wird 5 Std. auf 70° erwärmt, über Nacht stehen gelassen und anschließend das Anhydrid i.RV., bei 70°, abgedampft. Der Rückstand wird in 75 ml Essigester gelöst und mit 48,2 ml 2,49N HCl in C₂H₅OH in ein leicht kristallisierendes Dihydrochlorid übergeführt: 13,4 g 14i · 2 HCl, Smp. 161–164° (Zers.). Durch Kristallisation aus Äthanol erhöht sich der Smp. auf 169–171°. Je nach Trocknung weisen die Analysen beträchtliche Schwankungen auf. Das Dünnschichtchromatogramm (BuOH, Pyridin, NH₃, H₂O) war einheitlich.

Die Kristalle enthalten nach der Elementaranalyse 1 Mol-Äquiv. Propionsäure, was auch für ein propionyliertes Ausgangsmaterial 13i stimmen könnte. Der Nachweis für die Struktur 14i wird mit Hilfe der 60-, 100- und 360-MHz-¹H-NMR-, der ¹³C-NMR-Spektren und der Massenspektren vorgenommen. Zusätzlich gelang es auch, die hartnäckig festgehaltene Propionsäure durch Kristallisation aus Äthanol unter Zusatz von wenig HCl in C₂H₅OH zu eliminieren (Smp. 173–175°), wobei zwar ein propionsäurefreies Dihydrochlorid erhalten wurde, das jedoch hygroskopisch war und dessen Elementaranalyse nur ungefähr auf den Gehalt eines Mol-Äquiv. H₂O stimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Marxer & M. Siegrist*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1753 (1979).
- [2] *C. R. Gannelin* (Smith, Kline & French, Welwyn Garden City, England), *Adv. Drug Res.* **4**, 163–249 (1967).
- [3] *K. Hoffmann & H. Schellenberg* (Ciba, Basel), *Helv. Chim. Acta* **27**, 1782 (1944), USP 2441069 (4.5.48).
- [4] *H. E. Zaugg & B. W. Horrom* (Abbott Labs, Chicago), *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 4488 (1954).
- [5] *C. Huebner, E. Donoghue, P. Wenk, E. Sury & J. A. Nelson* (Ciba, Summit N.J.), *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 2077 (1960).
- [6] *C. Huebner*, USP 3060186 (31.3.1960).
- [7] *A. Marxer*, USP 3487469 (30.12.1969).
- [8] *J. Ficini, G. Sarrade-Loucheur & H. Normant*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1219.
- [9] *A. Marxer & Th. Leutert*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1708 (1978). Siehe auch *A. Marxer*, *Helv. Chim. Acta* **24**, 209 E (1941) und *A. Marxer, U. Salzmänn & F. Hofer*, *Helv. Chim. Acta* **54**, 2512 (1971).
- [10] *E. Gallantay, C. Hoffmann & N. Paolella* (Sandoz, Hanover, N.J.), *J. Med. Chem.* **12**, 444 (1969).
- [11] *Org. Synth. Coll.*, Vol. I, S. 203.