

Hans Möhrle und Franz Specks

Hydrierte Pyrrolo[2,3-b]pyridine

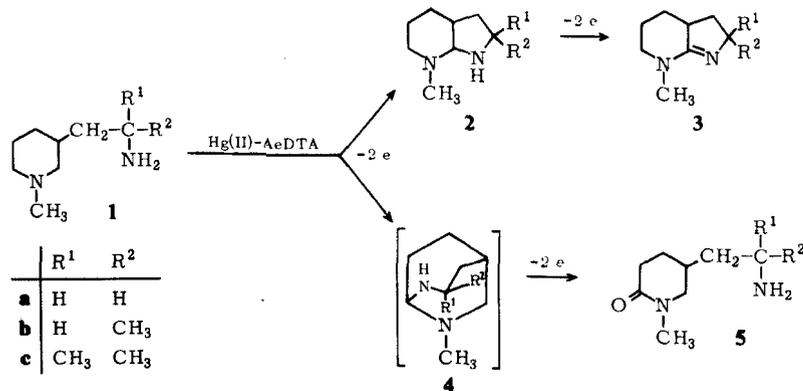
Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 11. März 1975).

Die Dehydrierung von 1-Methyl-3-(2-aminoalkyl)-piperidinen mit dem Quecksilber(II)-AeDTA-Komplex liefert neben wenig 6-Piperidon, Gemische aus 7-Methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridinen und 7-Methyl-perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridinen.

Hydrogenated Pyrrolo[2,3-b]pyridines

The mercuric-EDTA dehydrogenation of 1-methyl-3-(2-aminoalkyl)-piperidines gives in addition to a little 6-piperidone, mixtures of 7-methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridines and 7-methyl-perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridines.

Bei der Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-3-(3-aminoalkyl)-piperidinen waren neben Piperidonen hauptsächlich cyclische Amidine mit Octahydro-1,8-naphthridin-Struktur erhalten¹⁾. Durch Einsatz entsprechender Diamine **1** mit einer Aminofunktion in β -Stellung zum Piperidinring sollte daher die Synthese substituierter Hexahydro-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **3** möglich sein.



Wie bei anderen in 3-Stellung substituierten 1-Methyl-piperidinen¹⁾²⁾ erfolgt auch bei der Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung der 1-Methyl-3-(2-aminoalkyl)-piperidine **1a-c** ein Angriff in 2- und 6-Stellung des Piperidinringes. Es resultieren

1 H. Möhrle und F. Specks, Arch. Pharmaz. 308, 499 (1975).

2 H. Möhrle und H. Weber, Chem. Ber. 105, 368 (1972).

Gemische, deren gc ermittelte Zusammensetzung in der Tabelle 1 wiedergegeben ist.

Tab. 1: Gc ermittelte Zusammensetzung der isolierten Dehydrierungsgemische. (Die rhodanometrisch ermittelte Quecksilberabscheidung ist für vier Oxidationsäquivalente berechnet).

R^1/R^2	Ausgangsam 1	Aminal 2	Amidin 3	6-Piperidon 5	Hg-Abscheidung
a	54 %	24 %	13 %	9 %	44 %
b	51 %	21 %	19 %	9 %	45,5 %
c	30 %	31 %	29 %	10 %	50 %

Als einziges Produkt der Reaktion in 6-Stellung des Piperidinringes tritt jeweils nur das 6-Piperidon 5 auf. Diese Verbindungen 5a–c wurden jeweils durch Destillation von der niedriger siedenden Fraktion der übrigen Bestandteile des Dehydrierungsgemisches abgetrennt und spektroskopisch identifiziert. Dabei erlauben die NMR-Spektren aufgrund der Kopplungsmuster eine eindeutige Strukturaussage³⁾. Im Gegensatz zur Dehydrierung analoger Amine mit zum Ring γ -ständiger Heterofunktion¹⁾ übt die Substitution der Alkylkette in den Aminen 1a–c nur einen geringen Einfluß auf die Bildung von 6-Piperidon aus. Begrenzender Faktor ist offensichtlich die erhöhte Ringspannung der bicyclischen, brückenartig verknüpften Zwischenstufe 4, so daß der Anteil der 6-Piperidone in den drei Dehydrierungsgemischen nahezu gleich bleibt.

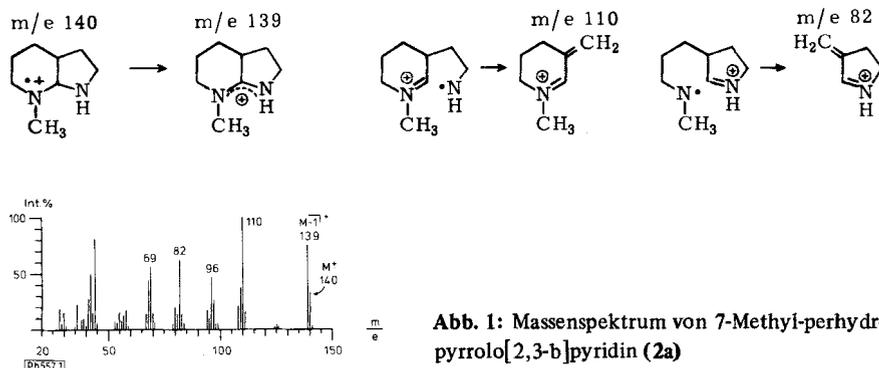
Als Endprodukte der doppelten Dehydrierung in 2-Stellung resultieren erwartungsgemäß die Hexahydro-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 3a–c, welche unter den Reaktionsbedingungen stabil sind und nicht weiter zu 2-Piperidonen hydrolysieren. Sie wurden durch fraktionierte Kristallisation aus dem Gemisch der nieder siedenden Aminfraktion als Perchlorate abgetrennt und als solche identifiziert.

Strukturbeweisend für die Perchlorate ist u.a. die starke Absorption der Amidin-gruppierung bei 1680 cm^{-1} im IR-Spektrum⁴⁾, sowie im NMR-Spektrum eine charakteristische Verschiebung der zur Amidiniumfunktion benachbarten Protonen zu tieferem Feld.

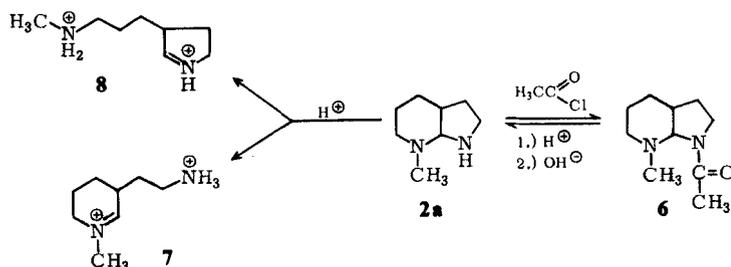
Überraschenderweise enthielten alle Dehydrierungsgemische ein drittes Reaktionsprodukt, das durch Destillation, Salzbildung oder Säulenchromatographie nicht isoliert werden konnte. Durch Kopplung von Gaschromatographie und Massenspektrometrie ließen sich Massenspektren dieser Verbindungen sowie ihrer Deuterierungsprodukte gewinnen, deren Molmassen und Fragmentierungen auf eine Aminimalstruktur hinwiesen. So entsprach der Abbau dem des vergleichbaren 1,7,7-Trimethyl-decahydro-1,8-naphthyridins¹⁾.

3 H. Kessler und H. Möhrle, Z. Naturforsch. 24b, 301 (1969).

4 M.M. Robison, F.P. Butler und B.L. Robison, J. Amer. chem. Soc. 79, 2574 (1957).



Strukturbeweisend war die Acetylierung von 2a zu dem von uns⁵⁾ bereits auf anderem Wege erhaltenen stabileren Acylaminal 6.



Da 6 durch Säulenchromatographie und Salzbildung leicht aus dem Gemisch der Acetylierung abgetrennt werden kann und seine saure Verseifung reines 2a liefert, war auf diesem Wege die Isolierung von 2a aus dem Dehydrierungsgemisch möglich.

Im NMR-Spektrum von 2a in CDCl_3 erscheint H-7a durch Kopplung mit H-3a als Dublett bei 3,47 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 4,5 Hz. Dies entspricht einer gauche Kopplung und beweist, daß 2a entsprechend dem Octahydroindol⁶⁾ in Lösung überwiegend in cis-Verknüpfung vorliegt.

Bei Ringöffnung in saurer Lösung ist in Analogie zum 1,7,7-Trimethyl-decahydro-1,8-naphthyridin¹⁾ die Ausbildung zweier Imoniumverbindungen 7 und 8 denkbar. Wie das NMR-Spektrum von 2a in deuterierter Trifluoressigsäure zeigt, entsteht jedoch praktisch ausschließlich die Piperidiniumverbindung 7. Für die Methylgruppe in Verbindung 8 wäre ein Singulett um 3,1 ppm und für die dem Stickstoff benachbarte Methylengruppe des Pyrrolidiniumringes ein Multiplett bei etwa 4,2 ppm zu

5 H. Möhrle und F. Specks, unveröffentlicht.

6 F.E. King, J.A. Barltrop und R.J. Walley, J. chem. Soc. C (London) 1945, 277.

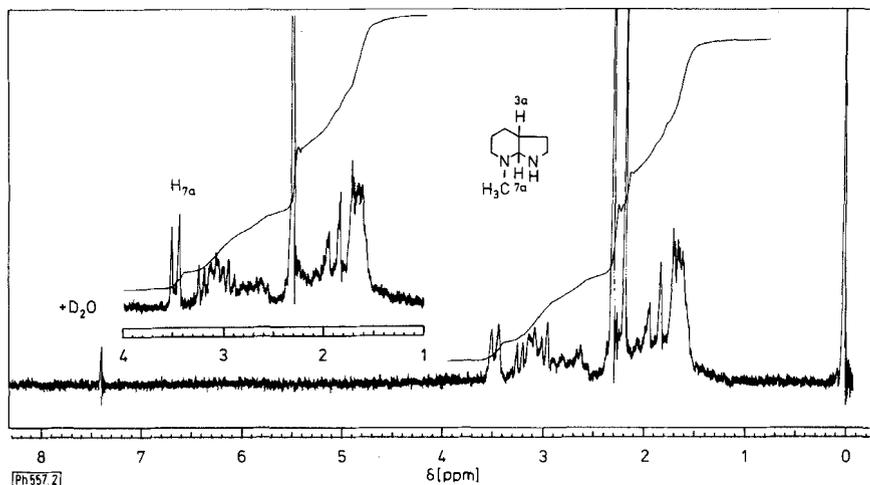


Abb. 2: NMR-Spektrum von 7-Methyl-perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin (2a) in CDCl_3

erwarten. Beide Signale sind aber im NMR-Spektrum von 2a in deuterierter Trifluoressigsäure nicht enthalten.

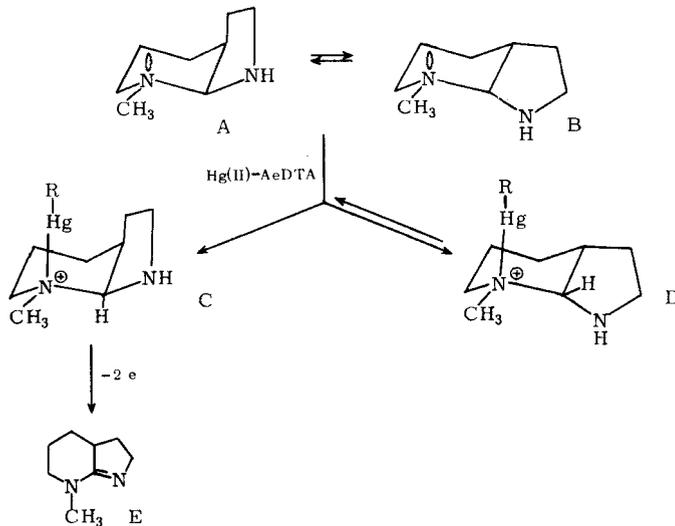
Im Gegensatz zum normalen Verlauf der Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von Diaminen, bei dem nur Produkte einer doppelten Dehydrierung resultieren, bleibt im Fall der 1-Methyl-3-(2-aminoalkyl)-piperidine ein relativ hoher Anteil der Aminalstufe erhalten. Die Erklärung hierfür liegt in der Stereospezifität der Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung, da eine Reaktion nur bei Antiperiplanarität von quecksilberorganischem Rest und α -ständigem Proton im N-Mercurierungsprodukt⁷⁾ erfolgt.

Wie das NMR-Spektrum lehrt, liegen die im ersten Schritt der Dehydrierung gebildeten Perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridine in Lösung zumindest überwiegend in cis-verknüpfter Form vor. Dabei sind die beiden isomeren cis-Konformationen A und B leicht ineinander überführbar.

Der erneute Angriff des Quecksilber(II)-AeDTA-Komplexes kann prinzipiell in einer kinetisch kontrollierten Reaktion zu den N-Mercurierungsprodukten führen, wobei nach dem *Curtin-Hammet*-Prinzip für die Produktverteilung lediglich die Differenzen in den entsprechenden Übergangszuständen verantwortlich sind⁸⁾.

7 N.J. Leonhard, A.S. Hay, R.W. Fulmer und V.W. Gash, J. Amer. chem. Soc. 77, 439 (1955).

8 J. McKenna, "The Stereochemistry of the Quaternization of Piperidines" in: Topics in Stereochemistry, Vol. 5, 275, Wiley-Interscience, New York 1970.



Von Interesse im Hinblick auf eine weitere Umsetzung sind indessen nur die Verbindungen mit axial angeordnetem, quecksilberorganischem Rest C und D. Da lediglich C eine Antiperiplanarität von angulärem Wasserstoff und quecksilberorganischem Rest aufweist, ist auch nur diese Spezies für eine weitere Dehydrierung geeignet und reagiert zum cyclischen Amidin E.

Andererseits ist aber aus sterischen Erwägungen heraus plausibel, daß bei der N-Mercurierung die Bildung von D weit überwiegt. Diese Verbindung kann nicht weiter reagieren, sondern wird im Gleichgewicht über das freie Aminal die Verbindung C nachliefern. Dies erklärt aber die verminderte Geschwindigkeit der zweiten Dehydrierung im Vergleich zur ersten, so daß die Weiterreaktion des Aminals langsamer als seine Neubildung aus Amin erfolgt und damit die Aminalstufe im Dehydrierungsgemisch erhalten bleibt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Kofler-Schmp.-Mikroskop, nicht korr. *IR-Spektren*: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 (Wellenzahlen in cm^{-1}). *NMR-Spektren*: Varian A 60 A, TMS inn. Standard (ppm, δ -Skala). *MS*: Varian CH 7. *DC*: DC-Alufolien mit Kieselgel F₂₅₄ (Merck); Fließmittel: Chloroform/99proz. Äthanol/25proz. Ammoniak (6+4+1). *GC*: Hewlett-Packard-Chromatograph 5750; FID; Trägergas Stickstoff (40 ml/Min.); Säulen 6 ft. x 1/8 zoll. (Hewlett-Packard). Säule 1: 10 % Silikongummi SE 30 auf Chromosorb GAWDMCS (160°). Säule 2: Carbowax 1500 mit 5 % KOH auf Diatoport-S (120°). *T_R*-Werte ab Lösungsmittelpeak (Chloroform) in Min.

Kombination GC/Massenspektrometrie: Varian Aerograph 1400 an Varian CH 7; Trägergas Helium (20 ml/Min.).

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen

1 g Amin 1a–c wurde mit einer Lösung von 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-AeDTA-Komplex (aus Quecksilberoxid und Dinatrium-AeDTA⁹⁾ in 30 ml Wasser 1 Std. bei 75° dehydriert. Das ausgeschiedene Quecksilber wurde abfiltriert, das Filtrat unter Eiskühlung mit K₂CO₃ gesättigt, mit Chloroform ausgeschüttelt und noch 24 Std. mit Methylenchlorid perforiert. Der Rückstand der vereinigten Extrakte wurde zur Vorreinigung mit Chloroform über eine kurze Säule von neutralem Aluminiumoxid (Länge 2 cm, ϕ 2 cm) filtriert und anschließend fraktioniert destilliert. Hierbei fielen eine niedrig siedende Fraktion aus Amin 1a–c, Aminal 2a–c, und Amidin 3a–c, sowie eine höher siedende Fraktion aus 6-Piperidon 5a–c an. Wiederholte fraktionierte Destillation der höher siedenden Fraktion ergab die reinen Piperidone 5a–c. Aus der niedriger siedenden Fraktion wurden Amin und Amidin weitgehend als Perchlorate abgetrennt und die in Äthanol leichter löslichen Perchlorate der Amidine 3a–c durch fraktionierte Kristallisation isoliert. Die Mutterlaugen der Perchloratfällungen ergaben nach Alkalisieren hauptsächlich die Aminal 2a–c neben wenig restlichem Amin. Durch GC über Säule 2 (120°) mit angeschlossenen Massenspektrometer wurden die Massenspektren von 2a–c erhalten.

1) *Dehydrierung von 1-Methyl-3-(2-aminoäthyl)-piperidin (1a)*

1 g 1a¹⁰⁾, 6,11 g HgO und 10,48 g AeDTA ergaben nach Reaktion und Aufarbeitung 560 mg Destillat. Die Hauptfraktion mit Sdp.₁₈ 98–102° enthielt 1a, 2a und 3a; ein geringer Anteil mit Sdp.₃ 168–174° (Luftbadtemp.) bestand hauptsächlich aus 5a.

	1a	2a	3a	5a
T _R (Säule 1)	4	4	5,2	19,5
T _R (Säule 2)	5,5	3,5	11,5	–
Rf	0,27	0,50	0,18	0,42

7-Methyl-perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin (2a)

400 mg rohes Aminal 2a, mit etwa 10 % 1a verunreinigt, wurden in 20 ml 10proz. Natronlauge gelöst und bei Raumtemp. tropfenweise mit 2 g Acetylchlorid versetzt. Nach 15stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde mit Chloroform extrahiert. Destillation im Kugelrohr ergab bei 120–130° Luftbadtemp. 0,5 Torr, 230 mg eines Gemisches aus zwei Substanzen, die mit 1-Acetyl-7-methyl-perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin (6)⁵⁾ (2 Teile) und N-[2-(1-Methyl-3-piperidyl)-äthyl]-acetamid¹⁰⁾ (1 Teil) identisch waren. Durch SC an Kieselgel wurde 6 rein erhalten (Säule: Länge 25 cm, ϕ 2 cm. Elutionsmittel: Chloroform/99proz. Äthanol/25proz. Ammoniak (6+4+0,2)). 250 mg des Perchlorats von 6⁵⁾ wurden mit 20proz. Salzsäure 16 Std. gekocht, mit Kalilauge alkalisiert, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Destillation des Chloroformextraktes im Kugelrohr ergab 70 mg 2a (57 % d. Th.). Farbloses Öl vom Sdp.₂₁ 115–120° (Luftbadtemp.). IR (CHCl₃): 3350 und 1600 (schwach) -NH-; 2780 -N-CH₃.

9 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969).

10 H. Möhrle und F. Specks, Arch. Pharmaz. 307, 550 (1974).

Perchlorat von 7-Methyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (3a)

Farblose Nadeln vom Schmp. $118-119^{\circ}$ (Äthanol/Äther). IR (KBr): 1680 Amidiniumgruppe. NMR (CDCl₃): 3,75 (2) m, =NH-CH₂-; 3,56 (2) m, -CH₂-N-; 3,26 (3) s, -N-CH₃.

C₈H₁₄N₂ · HClO₄ (238,7) Ber.: C 40,26 H 6,34 N 11,74; Gef.: C 40,38 H 6,47 N 11,65.

1-Methyl-3-(2-aminoäthyl)-piperidon-(6) (5a)

Wiederholte Kugelrohrdestillation der höher siedenden Fraktion mehrerer Dehydrierungen von **1a** ergab reines **5a**. Farbloses zähes Öl vom Sdp.₁ 159–163° (Luftbadtemp.). IR (KBr): 3370

NH-Val.; 2860 -N-CH₃; 1620 -C=O (Lactam). NMR (CDCl₃): um 3,10 (2) m, -OC-N-CH₂-; 2,92 (3) s, -N-CH₃; 2,38 (2) m, N-CO-CH₂; 2,36 (2) s austauschbar, -NH₂.

Das Acetylierungsprodukt von **5a** (Acetylchlorid/Pyridin) war dc und gc identisch mit 1-Methyl-3-(2-acetylaminoäthyl)-piperidon-(6)⁵⁾.

2) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidin (1b)

1 g **1b**¹⁰⁾, 5,54 g HgO und 9,56 g AeDTA ergaben nach Reaktion und Aufarbeitung 600 mg Destillat; die Hauptfraktion mit **1b**, **2b** und **3b** siedete bei 92–96° Luftbadtemp., 17 Torr. **5b** wurde anschließend i. Hochvak. destilliert. Molmasse von 2,7-Dimethyl-perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**2b**): Ber.: 154; Gef.: 154.

	1b	2b	3b	5b
T _R (Säule 1)	5,2	5,2	5,2	27,5
T _R (Säule 2)	4	1,6	2	–
R _f	0,28	0,63	0,16	0,44

Perchlorat von 2,7-Dimethyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (3b)

Farblose Kristallnadeln vom Schmp. 162–164° (Äthanol/Äther). IR (KBr): 1680 Amidiniumgruppe. NMR (DMSO d₆): 3,95 (1) m, =NH-CH₂-; 3,41 (2) m, -CH₂-N-; 3,03 (3) s, -N-CH₃.

C₉H₁₆N₂ · HClO₄ (252,7) Ber.: C 42,78 H 6,78 N 11,08; Gef.: C 42,68 H 6,50 N 11,0.

1-Methyl-3-(2-aminopropyl)-piperidon-(6) (5b)

Farbloses, zähes Öl vom Sdp.₃ 185–190° (Luftbadtemp.). IR (CHCl₃): 3350 NH-Val.; 2860

-N-CH₃; 1620 -C=O (Lactam). NMR (CDCl₃): um 3,08 (2) m, -OC-N-CH₂-; 2,92 (3) s, -N-CH₃; 2,68 (2) austauschbar, -NH₂; 2,30 (2) m, N-CO-CH₂-.

3) Dehydrierung von 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin (1c)

1 g 1c¹¹), 5,10 g HgO und 8,75 g AeDTA ergaben nach Reaktion und Aufarbeitung 620 mg Destillat. Die Hauptfraktion mit 1c, 2c und 3c wurde im Wasserstrahlvak., der geringe Anteil 5c i. Hochvak. destilliert.

	1c	2c	3c	5c
T _R (Säule 1)	5,5	4,5	5,5	29,6
T _R (Säule 2)	4	1,6	5	—
R _f	0,32	0,63	0,18	0,58

2,2,7-Trimethyl-perhydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin (2c)

Die Aufarbeitung der Mutterlauge der Perchloratfällung von 1c und 3c ergab ein farbloses Öl vom Sdp.₁₈ 140–145° Luftbadtemp. das neben sehr wenig 1c aus Aminal 2c bestand. IR (CHCl₃): 3350 und 1600 -NH-; 2780 -N-CH₃. Molmasse: Ber.: 168; Gef.: 168.

Perchlorat von 2,2,7-Trimethyl-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (3c)

Farblose Nadeln vom Schmp. 192,5–193,5° (Äthanol/Äther).

IR (KBr): 1680 Amidiniumgruppe. NMR (CDCl₃): 3,50 (2) m, -CH₂-N-; 3,20 (3) s, -N-CH₃; 1,53 und 1,40 (2x3) 2s, = NH-C(CH₃)₂.

C₁₀H₁₈N₂ · HClO₄ (265,7) Ber.: C 45,03 H 7,18 N 10,50; Gef.: C 45,05 H 7,21 N 10,51.

1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidon-(6) (5c)

Farbloses, zähes Öl vom Sdp.₂ 173–178° (Luftbadtemp.).

IR (CHCl₃): 3350 NH-Val.; 1620 -C=O (Lactam). NMR (CDCl₃): um 3,16 (2) m, -OC-N-CH₂-;

2,92 (3) s, -N-CH₃; 2,40 (2) m, N-CO-CH₂-; 1,64 (2) s austauschbar, -NH₂. Phenylharnstoffderivat:

Farblose Kristalle vom Schmp. 153–154° (Benzol/Petroläther).

IR (CHCl₃): 1690 und 1520 Harnstoff; 1615 Lactam. Molmasse: Ber.: 303 Gef.: 303.

11 H. Möhrle und F. Specks, Arch. Pharmaz. 308, 23 (1975).