

bis zur Rieselfähigkeit getrocknet. Anschließend wurde der Carbamidsäureester mit PeÄ (Sdp. 30–40°) kontinuierlich aus einer Soxhlehülse extrahiert und erforderlichenfalls aus Äther/Petroläther umkristallisiert (Ausb. und Eigenschaften siehe Tab. 1.)

Aufnahme der Massenspektren

Die Spektren wurden bei Temp. von 150–200° (direkt geheiztes Einlaßsystem; 70 eV) in einem Hitachi-Perkin Elmer Massenspektrometer RMU-6D aufgenommen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. med. J. Reisch, 4400 Münster, Hittorfstraße 58/62

[Ph 459]

E. Friderichs[†], W. Back und E. Mutschler

Über Serotoninderivate mit cyclisierter Seitenkette, 1. Mitt.

Darstellung der isomeren 3-(Pyridylmethyl)- und 3-(Piperidylmethyl)-5-hydroxyindole

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Eingegangen am 8. Juli 1974)

Es wird die Synthese der drei isomeren 3-(Pyridylmethyl)- und 3-(Piperidylmethyl)-5-hydroxyindole beschrieben. Die 3-(Pyridylmethyl)-5-benzyloxyindole wurden durch Kondensation von 5-Benzyloxyindolylmagnesiumbromid mit den drei isomeren Chlormethyl-pyridinbasen dargestellt. Katalytische Reduktion ihrer quartären Salze führte zu den entsprechenden Piperidinverbindungen. Die 5-Benzyloxyindole wurden durch hydrierende Debenzylierung in die 5-Hydroxyindolverbindungen übergeführt.

3-(Pyridylmethyl)- and 3-(Piperidylmethyl)-5-hydroxyindoles

The synthesis of the three isomeric 3-(pyridylmethyl)- and the 3-(piperidylmethyl)-5-hydroxyindoles is described. To obtain the 3-(pyridylmethyl)-5-benzyloxyindoles, the three chloromethyl-pyridines are condensed with 5-benzyloxyindolyl magnesium bromide. They are converted into corresponding piperidyl derivatives by catalytic reduction of their quaternized salts. The 5-hydroxyindole-compounds are prepared by catalytic debenzoylation of the 5-benzyloxyindole-derivatives.

[†] Teilergebnisse der Dissertation E. Friderichs, Mainz 1973.

Bei Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen des Serotonins kommt der Konformation der Äthylaminseitenkette eine besondere Bedeutung zu. Einen Weg, um aus der Vielzahl der möglichen Konformationen die „Wirkkonformation“ zu ermitteln, stellt die Fixierung der Seitenkette in einem Ringsystem dar. Beschränkt man die Untersuchungen auf völlig starre Systeme, so ist jedoch die Chance, die aktive Form aufzufinden, gering. Sinnvoller ist eine stufenweise Rigidisierung des Moleküls, da die hierbei auftretenden Veränderungen der biologischen Wirksamkeit sich dann als Leitfaden für eine nun gezielte Auswahl räumlich stärker fixierter Systeme benutzen lassen. Durch Verwendung aromatischer Ringsysteme mit endocyclischem Stickstoff können weitere Hinweise über die Bindungsart der Seitenkette an Rezeptorstrukturen erwartet werden. Als Serotonin-Derivate mit *partielle* cyclisierter Seitenkette sollten die drei isomeren 3-(Pyridylmethyl)- und 3-(Piperidylmethyl)-5-hydroxyindole dargestellt werden.

Über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet.

3-Pyridylalkyl-indole sind entweder direkt durch elektrophile Substitution am C-3 des Indolsystems mit Haloalkylpyridinen¹⁾ oder über einen stufenweisen Aufbau des Moleküls unter Indolringschluß²⁾ zugänglich. Die Hydroxylgruppe an C-5 wird hierbei nach den üblichen Verfahren³⁾ als Benzyloxygruppe geschützt und der Benzylrest im letzten Reaktionsschritt hydrogenolytisch abgespalten. Die Piperidylmethylindole sollten sich aus den Pyridylverbindungen durch selektive Reduktion des Pyridinrings darstellen lassen.

De Graw und Mitarbeiter¹⁾ beschreiben eine einfache Darstellung der 3-(Pyridylmethyl)-indole, indem sie Indolylmagnesiumbromid mit den Hydrochloriden der isomeren Chlormethylpyridine umsetzten. Um hierbei eine Substitution am C-3 des Indols zu erreichen, darf die Reaktion nur in einem höchstens schwach polaren Milieu durchgeführt werden^{4,5)}.

Bei der Reaktion von 5-Benzyloxyindolylmagnesiumbromid mit den Hydrochloriden der drei isomeren Chlormethylpyridine wurden nur geringe Umsatzraten erhalten, da sich das Salz im unpolaren Reaktionsmilieu unter Basenfreisetzung nur unzureichend löste. Die Ausbeuten konnten wesentlich verbessert werden, nachdem statt der Salze eine Lösung der Pyridinbasen in absol. Benzol verwendet wurde. Diese Lösungen mußten unter sehr schonenden Bedingungen hergestellt werden, da die freien Basen unter Selbstquaternisierung sehr leicht benzolonlösliche Harze bildeten. Nach den Untersuchungen blieb auch beim Einsatz der freien Basen die Umsetzung auf höchstens 40 % beschränkt. Nicht umgesetztes Chlormethylpyridin

1 J.I. De Graw und J. Kennedy, *J. Heterocycl. Chem.* **3**, 67 (1966).

2 G.R. Clemo und J.C. Seaton, *J. chem. Soc. (London)* **1954**, 2582.

3 A. Stoll, F. Troxler, J. Peyser und A. Hofmann, *Helv. chim. Acta* **176**, 1452 (1955).

4 J.F. Sebastian, Ph. D. Thesis, Universität von Kalifornien, Riverside 1965.

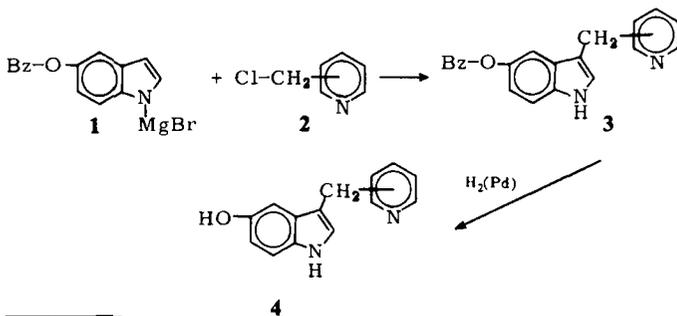
5 M. Reinecke, H.W. Johnson und J.F. Sebastian, *Tetrahedron Letters (London)* **1963**, 1183.

störte die Aufarbeitung durch Quaternisierung der Reaktionsprodukte erheblich, wobei sich instabile, sich zu dunklen Harzen weiter zersetzende Produkte bildeten. Durch Zusatz von Diäthylamin als leicht alkylierbarer Verbindung konnte die Hauptmenge des nicht verbrauchten Chlormethylpyridins aus dem Reaktionsansatz abgefangen werden.

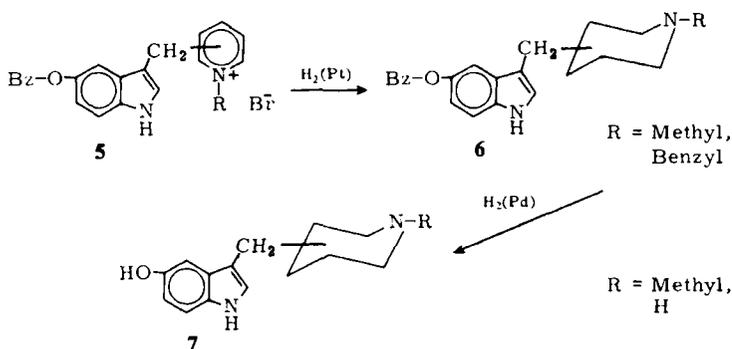
Zur Darstellung der 3-(Piperidylmethyl)-5-benzyloxyindole aus den Pyridylverbindungen mußte eine selektive Reduktion des Pyridinrings erreicht werden. Entsprechende Reduktionen sind für einige Pyridyl-Indole beschrieben worden⁶⁾, wobei bevorzugt Platin und Rhodium als Hydrierkatalysatoren eingesetzt werden. Bei Versuchen, die Verbindungen 3a–c in saurem Milieu unter Verwendung von Pt zu hydrieren, wurden je nach Reaktionsbedingungen unterschiedliche Ergebnisse erhalten. Im stark salzsauren Milieu (2–3 % HCl) zersetzten sich die Ausgangsverbindungen, bevor eine merkliche Reduktion stattgefunden hatte. Dies konnte zwar durch Verringerung der Säurekonzentration auf 0,5–1 % weitgehend unterdrückt werden, die Reduktion verlief jedoch unter Normalbedingungen schleppend und unvollständig. Beim Arbeiten unter Druck wurde auch der Indolring angegriffen und die Benzylgruppe abgespalten. Das Gemisch der Hydrierungsprodukte zersetzte sich beim Aufarbeiten so stark, daß keine Komponente rein isoliert werden konnte. Erst nach Quaternisierung des Pyridins ließen sich die Verbindungen 6a–f bei Normalbedingungen in Methanol/Eisessig über Pt als Katalysator in der erwünschten Weise hydrieren. Die Reaktion mußte jedoch vor Aufnahme der berechneten Wassermenge abgebrochen werden, da gegen Ende auch der Benzylrest in merklichem Umfang abgespalten wurde.

Die Quaternisierung wurde mit Methyl- und Benzylbromid durchgeführt. Eine Umsetzung mit Methyljodid gelang nicht, da vollständige Zersetzung eintrat. Diese zeigte sich auch bei den Bromiden, wenn das Reaktionsprodukt längere Zeit, besonders unter Lichteinwirkung, überschüssigem Quaternisierungsmittel ausgesetzt war. Deshalb wurde der Methylbromidüberschuß sofort nach der Umsetzung durch starkes Einengen der Lösung entfernt.

Das folgende Schema gibt den Syntheseverlauf wieder:



6 E.E. van Tamelen und G.G. Knapp, J. Amer. chem. Soc. 77, 1860 (1955).



Die 3-(Piperidylmethyl)-5-hydroxyindole ließen sich nur als Salze von Dikarbon-säuren kristallin erhalten, wobei die Kristallisationstendenz schon durch geringe Verunreinigungen stark beeinträchtigt wurde. Es bildeten sich dann amorphe Niederschläge, die sich an der Luft spontan zersetzten. Die Salze der entsprechenden 5-Benzyloxyderivate **6a–f** zeigten eine bessere Kristallisationstendenz und waren weniger oxidationsempfindlich. Deshalb wurde die Hydrierung der quartären Pyridiniumsalze vor dem Abspalten der Benzylschutzgruppe unterbrochen, die Verbindungen **6a–f** als Basen isoliert, in die Oxalate, Succinate oder Adipinate überführt und anschließend durch Umkristallisieren gereinigt. Die gereinigten Salze ließen sich dann leicht in methanolischer Lösung über Palladium-Aktivkohle hydrogenolytisch entbenzylieren, und die Reaktionsprodukte **7a–f** aus der eingeengten Methanollösung durch Ätherzusatz kristallin abscheiden.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli, nicht korrigiert.

3-(Pyridylmethyl)-5-benzyloxyindole (3a–c)

70 ml einer ätherischen 0,83 molaren Methylmagnesiumbromidlösung wurden auf 0° gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10 g (0,045 Mol) 5-Benzyloxyindol in 50 ml absol. Äther und 60 ml absol. Benzol versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemp. wurde noch 1 Std. unter gelindem Rückfluß erwärmt. Dann wurden 0,042 Mol Chlormethylpyridin, gelöst in absol. Benzol, auf einmal hinzugegeben und 5 min im Sieden gehalten. Durch Abdestillieren des Äthers und Zutropfen von 150 ml absol. Benzol wurde die Reaktionstemp. auf $70–75^\circ$ gesteigert und so lange unter Rückfluß gekocht, bis sich der Ansatz dunkel färbte. Die heiße Lösung wurde mit 100 ml Methanol zersetzt, 60 ml Diäthylamin und 100 ml Wasser

Tabelle I: Isomere 5-R-Oxy-3-(pyridylmethyl)-indole

3	R=	Pyridin- subst.	Schmp.	Ausbeute Umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C	H	N
a	Benzyl	2-	124°	30 % (Acetonitril)	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O (314,39)	Ber.: 80,23 Gef.: 79,89	5,77 5,70	8,91 8,93
b	Benzyl	3-	148°	43 % (Acetonitril)		Gef.: 80,44	5,98	8,67
c	Benzyl	4-	140,5°	35 % (Acetonitril)		Gef.: 79,97	5,86	8,99
4								
a	H	2-	172°	64 % (Aceton/CH ₂ Cl ₂)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O (224,27)	Ber.: 74,98 Gef.: 75,50	5,39 5,11	12,49 12,18
b	H	3-	193°	77 % (Methanol)		Gef.: 74,34	5,39	12,73
c	H	4-	213°	57 % (Aceton)		Gef.: 74,62	5,35	12,68

wurden zugetropfelt und das Gemisch 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde 50 proz. Essigsäure zugetropfelt, bis eine gute Phasentrennung erreicht war. Die org. Phase wurde abgetrennt und die Wasserphase noch 3 mal mit Benzol extrahiert. Die org. Phasen wurden neutral gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der braune, sirupöse Rückstand aus wenig Acetonitril kristallisiert. Das stark verunreinigte Kristallisat wurde mit wenig eiskaltem Acetonitril gewaschen und aus dem gleichen Lösungsmittel erneut umkristallisiert.

Aus der Mutterlauge wurde ein weiterer Anteil Reaktionsprodukt isoliert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml Benzol aufgenommen und 3 mal mit 50 proz. Essigsäure extrahiert. Die saure Lösung wurde mit festem Natriumcarbonat neutralisiert und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wurde gewaschen, getrocknet und stark eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgte an einer Kieselgelsäule mit Methylenchlorid unter Zusatz von 0,2–2 % Isopropanol. Die Verbindungen ließen sich auch durch Hochvakuumsublimation bei 10^{-4} Torr und Badtemp. zwischen 140–150° reinigen

3-(Pyridylmethyl)-5-hydroxyindole (4a–c)

2,2 g (7 mMol) der 3-(Pyridylmethyl)-5-benzyloxyindole wurden in 200 ml Methanol (3c: zusätzlich 50 ml Isopropanol) gelöst und unter Zusatz von 800 mg Pd-Kohle (10 % Pd) bei Raumtemp. mit Wasserstoff geschüttelt, bis die berechnete Menge aufgenommen war.

Tabelle 2: Quartäre Salze der 3-(Pyridylmethyl)-5-benzyloxyindole

S	R=	Pyridin- subst.	Schmp.	Ausbeute Umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)
a	Methyl	2-	212–214°(Zers.)	85 % 2)	C ₂₂ H ₂₁ N ₂ OBr (409,34)
b	Methyl	3-	125–126°	96 % 1)	
c	Methyl	4-	207–209°(Zers.)	88 % 1)	
d	Benzyl	2-	203–205°(Zers.)	54 % 2)	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ OBr (485,43)
e	Benzyl	3-	212–214°(Zers.)	96 % 2)	
f	Benzyl	4-	177–178°(Zers.)	87 % 2)	

1) Äthanol/Essigester

2) Methanol/Essigester

Quaternisierung mit Methylbromid (5a–c)

2 g (6,37 mMol) 3a–c wurden in einer Mischung von 30 ml Äthanol und 30 ml Acetonitril gelöst, die Lösung wurde auf -5° abgekühlt und mit 3 g (31,6 mMol) Methylbromid versetzt. Unter Verwendung eines mit Aceton/Trockeneis beschickten Rückflußkühlers wurde 1,5 Std. unter schwachem Rückfluß erhitzt und das überschüssige Methylbromid entfernt. Nach Verdünnen mit 70 ml absol. Äthanol wurde durch Überschichten mit Äther die Kristallisation eingeleitet.

Quaternisierung mit Benzylbromid (5d–f)

2g (6,37 mMol) 3a–c wurden in einer Mischung von 40 ml Methanol und 40 ml Acetonitril gelöst, mit 1,35 g (7,9 mMol) Benzylbromid versetzt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit warmem Essigester überschichtet. Nach dem Abkühlen wurde das Kristallisat abgetrennt und intensiv mit Essigester, Benzol und Äther gewaschen.

Katalytische Reduktion der quartären Pyridiniumsalze (6a–f)

10 mMol der quartären Salze 5a–f wurden in 250 ml Methanol gelöst bzw. suspendiert und in ein Hydriergefäß, welches mit 400 mg PtO_2 (mit H_2 vorhydriert), 20 ml Eisessig und 10 ml Methanol beschickt war, eingesaugt und bei Raumtemp. hydriert. Der Reaktionsverlauf wurde verfolgt und vor Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge beendet, sobald die Benzylschutzgruppen angegriffen wurden. Die filtrierte Lösung wurde mit konz. Ammoniak neutralisiert und stark eingengt. Dann wurde mit Wasser verdünnt und Kaliumcarbonatlösung bis zur schwach alkal. Reaktion zutropft. Die Basen, die sich als gelbbraune Öle abschieden, wurden in Äther oder Benzol aufgenommen, mit 1 proz. Natronlauge geschüttelt, neutralgewaschen und die Lösung getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden viskose Öle erhalten, die sich teilweise verfestigten.

Zur Darstellung der Oxalate, Succinate und Adipinate wurden 8 mMol der entsprechenden Base in 35 ml abs. Dioxan gelöst und mit der dreifachen Säuremenge, gelöst in absol. Äther, versetzt. Es wurde leicht erwärmt und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Die öligen oder flockigen Abscheidungen, die aus stark verunreinigten Salzen bestanden, wurden verworfen und die Mutterlauge erneut mit wenig Äther überschichtet. Nach einigen Tagen begann das gewünschte Salz auszukristallisieren. Es wurde aus Methanol, meist unter Zusatz von Äther und einer kleinen Menge der entsprechenden Säure, umkristallisiert.

Katalytische Entbenzylierung der Piperidinsalze 7a–f

5 mMol 6a–f wurden in 250 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 500 mg Pd-Kohle (10 % Pd) bei Raumtemp. hydriert. Dann wurde unter Luftabschluß vom Katalysator abfiltriert und unter vorsichtigem Erwärmen auf etwa 50 ml eingengt, wobei sich die Lösungen rötlich-braun verfärbten. Durch Zutropfen von Äther wurden die Zersetzungsprodukte als flockige bis ölige Niederschläge abgetrennt. Das Filtrat wurde dann mit der entsprechenden Säure versetzt, wodurch die Salze auskristallisierten.

Die Umkristallisation der 2-substituierten Piperidinsalze erfolgte aus Methanol/Äther. Die 3-substituierten Piperidinsalze ergaben aus Methanol/Äther zunächst nur ölige Niederschläge, welche nach Zusatz von Dimethylformamid nach einigen Wochen durchkristallisierten. Die 4-substituierten Piperidinsalze wurden aus der gereinigten und eingengten Hydrierlösung als rötliche Kristalle erhalten. Zum Entfärben wurden die Lösungen mit wenig Kieselsel gel geschüttelt.

Tabelle 3: Isomere 3-(N-R-Piperidinmethyl)-5-benzyl-oxindole

6	R=	Pyridin- subst.	Salz	Schmp. Umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen	
						C H N	
a	Methyl	2-	Hydrogenoxalat	177–180° 1)	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₅ (424,54)	Ber.: 67,89 Gef.: 67,96	6,66 6,66
b	Methyl	3-	Hydrogensuccinat	163–165° 1)	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ (452,59)	Ber.: 68,99 Gef.: 68,73	7,14 7,12
c	Methyl	4-	Hydrogenoxalat	175–177° 1)	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₅ (424,54)	Ber.: 67,89 Gef.: 68,04	6,66 6,55
d	Benzyl	2-	Hydrogensuccinat	180–182° 1)	C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₅ (538,69)	Ber.: 72,69 Gef.: 72,59	6,88 6,81
e	Benzyl	3-	Hydrogenadipinat	120–122° 2)	C ₃₄ H ₄₀ N ₂ O ₅ (556,74)	Ber.: 73,34 Gef.: 73,50	7,26 7,11
f	Benzyl	4-	Hydrogenoxalat	167–169° 1)	C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₅ (500,64)	Ber.: 71,97 Gef.: 71,92	6,46 6,45

1) Methanol/Äthanol

2) Isopropanol

Tabelle 4: Isomere 3-(N-R-Piperidylmethyl)-5-hydroxyindole

7	R=	Pyridin- subst.	Salz	Schmp. Umkrist. aus	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analysen C	H	N
a	Methyl	2-	Oxalat	272–273° 2)	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₃ ¹⁾ (289,36)	Ber.: 66,00 Gef.: 65,68	7,59 7,41	9,70 10,19
b	Methyl	3-	Hydrogensuccinat	162° DMF/Äther	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₅ (362,43)	Ber.: 62,95 Gef.: 62,92	7,24 7,26	7,73 7,55
c	Methyl	4-	Oxalat	300–302° Methanol	C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₃ ¹⁾ (289,36)	Ber.: 66,00 Gef.: 66,35	7,59 7,20	9,70 9,76
d	H-	2-	Pikrat ³⁾	222° Dioxan/Äther	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₇ (459,42)	Ber.: 52,29 Gef.: 52,56	4,61 4,88	15,25 15,29
e	H-	3-	Hydrogenoxalat	110° unscharf 2)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅ (320,36)	Ber.: 59,98 Gef.: 60,21	6,31 6,29	8,75 8,38
f	H-	4-	Hydrogenoxalat	130° unscharf 2)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅ (320,36)	Ber.: 59,98 Gef.: 60,03	6,31 6,47	8,75 8,68
1)	1/2 Oxalat		2) Methanol/Äther	3) Hydrogensuccinat	245–247° aus Methanol/Äther			

Anschrift: Prof. Dr. E. Mutschler, 6 Frankfurt/Main, Robert-Mayer-Str. 7 [Ph 460]