

W. Klein*), W. Back und E. Mutschler

Darstellung von 1-(Piperidinyl-4)-indolinonen-(2) und -3,4-dihydrocarbostyrylen

3. Mitt.: Über potentielle Analgetika^{1,2)}

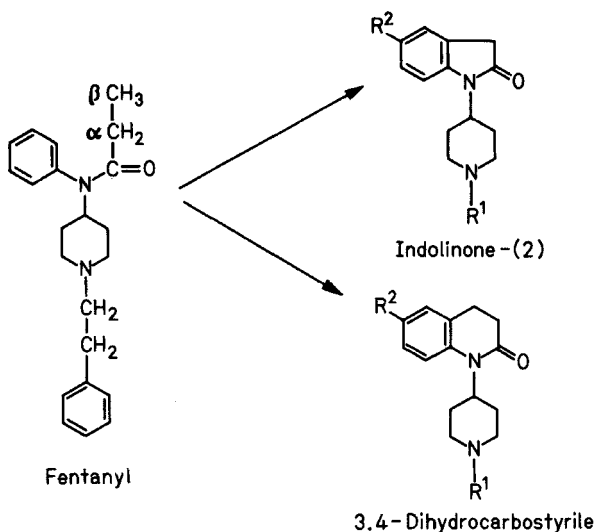
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Eingegangen am 26. Juni 1973).

Nach reduktiver N-Alkylierung von 2-Amino-phenylessigsäureamid und 2-Amino-hydrozimsäureamid mit N-substituierten Piperidon-(4) konnten durch anschließende interne Cyclisierung 1-(Piperidinyl-4)-indolinone-(2) und 1-(Piperidinyl-4)-3,4-dihydrocarbostyryle dargestellt werden.

Synthesis of 1-(Piperidinyl-4)-indolinones-(2) and -3,4-dihydrocarbostyryles

Reductive alkylation of 2-amino-phenylacetamide and 2-amino-phenylpropionamide with N-substituted piperidones-(4) gave by following internal cyclisation 1-(piperidinyl-4)-indolinones-(2) and 1-(piperidinyl-4)-3,4-dihydrocarbostyryles.

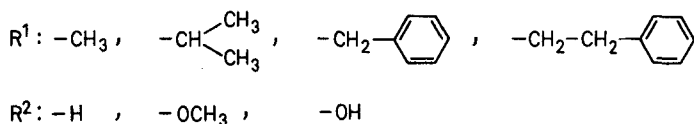
Im Rahmen von Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei stark wirk-samen Analgetika sollten ringgeschlossene Analoga des Fentanyls folgender Struktur dargestellt und pharmakologisch untersucht werden:



*) Teilergebnisse der Dissertation W. Klein, Mainz 1973.

1 1. Mitt.: N. Mann, W. Back und E. Mutschler, Arch. Pharmaz. 306, 625 (1973).

2 2. Mitt.: N. Mann, W. Back und E. Mutschler, Arch. Pharmaz. 306, 671 (1973).



Verknüpft man das α -Kohlenstoffatom des Propionylrestes von Fentanyl mit C-2 des Aromaten, entstehen formal N-substituierte Indolinone-(2), bei entsprechendem Ringschluß über das β -Kohlenstoffatom werden 3,4-Dihydrocarbostyrile erhalten.

Weiterhin sollte der Einfluß verschiedener Substituenten am Piperidin-Stickstoff (R^1) sowie von aromatischen Hydroxy- und Methoxygruppen (R^2) auf die analgetische Wirksamkeit geprüft werden.

1-(Dialkylaminoalkyl)-indolinone-(2) sind, wie Parimoo³⁾ gezeigt hat, durch direkte N-Alkylierung von Indolinon-(2) mit Dialkylaminoalkylchloriden und Natriumhydrid zugänglich. Bei einem Modellversuch, in analoger Weise aus Indolinon-(2) und 1-Methyl-4-chlor-piperidin 1-(N-Methyl-piperidinyl-4)-indolinon-(2) darzustellen, konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden; auch der Einsatz von 4-Chlorpyridin führte zu keinem Erfolg.

Weitergehende Versuche, die gesuchte Substanz auf dem Wege der direkten N-Alkylierung von Indolinon-(2) mit den genannten cyclischen Basen zu erhalten, wurden abgebrochen, nachdem zahlreiche Variationen der Versuchsbedingungen ergebnislos geblieben waren.

Die Verbindungen III und IV waren bereits von Poos⁴⁾ über einen Stolle-Ringschluß dargestellt und auf ihre Verwendung als UV-Licht-Absorber in Sonnenschutzcremes untersucht worden. Als allgemein anwendbare Methode zur Darstellung sowohl der basisch alkylierten Indolinone-(2) als auch der 3,4-Dihydrocarbostyrile erwies sich die angegebene Arbeitsweise jedoch als wenig geeignet.

Eine erfolgversprechende Möglichkeit zur Synthese der gesuchten Verbindungen zeigte sich schließlich bei Versuchen, die einzelnen Syntheseschritte zum Aufbau des Indolinon-(2)-Systems mit basisch alkyliertem Lactam-Stickstoff in umgekehrter Reihenfolge zu vollziehen: Zunächst sollte die primäre aromatische Aminogruppe einer später leicht in Indolinon-(2) überführbaren Verbindung mit C-4 eines hierfür geeigneten N-Alkyl-piperidin-Derivates verknüpft und dieses Zwischenprodukt anschließend zu der gesuchten Indolinon-(2)-Verbindung cyclisiert werden. Eine unter diesem Gesichtspunkt geeignete Ausgangssubstanz wäre die 2-Amino-phenylelessigsäure, die jedoch bereits bei dem Versuch ihrer Darstellung aus 2-Nitro-phenylelessigsäure mittels Zinn/Salzsäure⁵⁾ unter Lactamisierung in Indolinon-(2) übergeht. Hahn und Tulus⁶⁾ beschreiben die katalytische Hydrierung von 2-Nitro-phenylelessigsäure

3 P. Parimoo, Dissertation Abstr. Intern. 31, No. 8, 4604-B (1971).

4 G.J. Poos, U.S. Pat. 3,325,499 (13.6.1967).

5 A. v. Baeyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 11, 582 (1878).

6 G. Hahn und M.R. Tulus, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 500 (1941).

und weisen ebenfalls auf die außerordentlich leichte und praktisch spontan verlaufende Lactamisierung des Reduktionsproduktes hin.

Zur Durchführung des oben geschilderten Reaktionsverlaufes konnten daher nur solche Derivate der 2-Amino-phenylelessigsäure eingesetzt werden, deren Neigung zum Ringschluß weit weniger ausgeprägt ist. Hierzu gehört das 2-Amino-phenylelessigsäureamid, eine aus 2-Nitro-phenylelessigsäureamid durch Reduktion leicht zugängliche Verbindung⁷⁾. Zunächst wurde versucht, hieraus durch Umsetzung mit N-Methyl-piperidon-(4) die entsprechende Schiff'sche Base zu erhalten und diese sodann zum sek. Amin zu hydrieren, eine Reaktionsfolge, welche von Janssen⁸⁾ bei der Darstellung des Fentanyls angegeben wird. Es stellte sich jedoch heraus, daß unter allen für eine Azomethinbildung erforderlichen Versuchsbedingungen die Lactamisierung die bevorzugte Reaktion war und die geplante Umsetzung daher nicht durchgeführt werden konnte.

Eine Arbeitsweise, bei der N-Methyl-piperidon-(4) und prim. Alkylamine unter sehr milden Reaktionsbedingungen direkt — unter Umgehung der Azomethin-Stufe — in die jeweiligen sek. Amine überführt werden können, ist das Verfahren der reduktiven Alkylierung: Reitsema und Hunter⁹⁾ erhielten nach dieser Methode in glatter Reaktion 1-Methyl-4-(alkylamino)-piperidine. In gleicher Weise war es in eigenen Versuchen möglich, aus 2-Amino-phenylelessigsäureamid (A) und N-Methyl-piperidon-(4) unter Verwendung von Pt als Hydrierkatalysator 2-(N-Methyl-piperidiny-4)-amino-phenylelessigsäureamid (B) darzustellen, welches ohne vorausgehende Isolierung mittels Protonenkatalyse zu dem gesuchten 1-(N-Methyl-piperidiny-4)-indolinon-(2) (C) cyclisiert werden konnte.

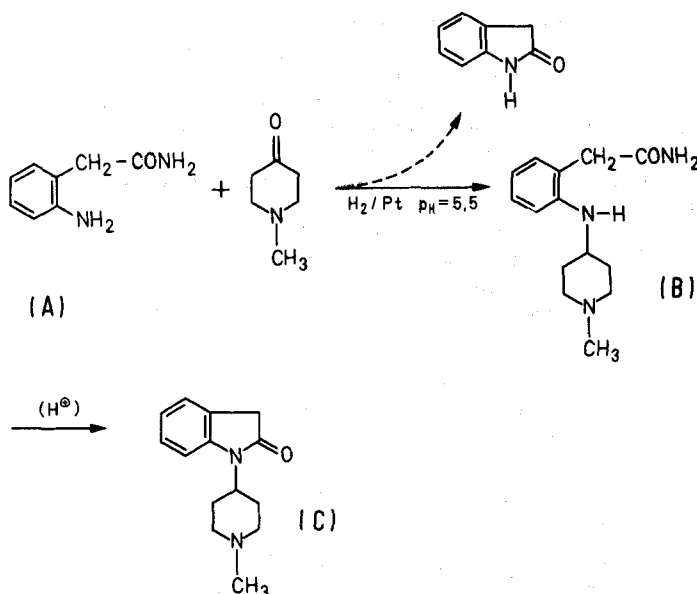
Auch nach dieser Arbeitsweise war ein vorzeitiger Ringschluß von 2-Amino-phenylelessigsäureamid zu Indolinon-(2) nicht völlig zu vermeiden. So ging die Ausbeute an B und damit an C mit fallendem pH-Wert des verwendeten Lösungsmittels aufgrund der dabei bevorzugt verlaufenden Ringschlußreaktion immer mehr zurück. Beim Arbeiten im neutralen Bereich konnte andererseits praktisch keine reduktive Alkylierung von A mehr beobachtet werden. In Reihenversuchen wurde ermittelt, daß bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel, das durch Eisessigzusatz auf pH 5,5 gebracht wurde, optimale Ausbeuten zu erreichen waren. Das folgende Schema gibt den gesamten Syntheseverlauf wieder:

Während der 2-Nitro-phenylelessigsäuremethylester im Verlauf der Synthese nahezu quantitativ unsubstituiertes Indolinon-(2) ergab und nur aus dem Amid befriedigende Ausbeuten an gewünschtem Endprodukt erhalten wurden, zeigte der 2-Nitro-5-methoxy-phenylelessigsäuremethylester keine größere Tendenz zur Lactambildung als das entsprechende Amid. Daher konnte der Ester als Ausgangssubstanz für die Darstellung der 5-Methoxy-Derivate eingesetzt werden.

7 P.W. Neber, Liebigs Ann.Chem. 471, 142 (1929).

8 P. Janssen, Franz.Pat. Nr. M 2430 (27.4.1964).

9 R.H. Reitsema und J.H. Hunter, J.Amer.chem.Soc. 70, 4009 (1948).



Durch katalytische Hydrierung von 2-Nitro-zimtsäureamid wurde 2-Amino-hydrozimtsäureamid erhalten, das unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen ebenfalls reduktiv alkyliert werden konnte und zu den 1-(Piperidiny-4)-3,4-dihydrocarbostyrylen führte. Zur Synthese der 6-Methoxy-Derivate wurde 2-Nitro-5-methoxyzimtsäureamid als Ausgangsverbindung eingesetzt.

Die 1-(Alkyl-piperidiny-4)-5-hydroxy-indolinone-(2) (IX – XII) konnten aus den entsprechenden 5-Methoxy-Verbindungen durch Ätherspaltung mittels HBr in guten Ausbeuten dargestellt werden. Die Synthese und Isolierung der 6-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryle (XXI–XXIII) erwies sich im Gegensatz hierzu als schwierig; die Ausbeuten lagen hierbei nur zwischen 8 und 23 % d. Th.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Apparat nach Tottoli, nicht korrigiert, höhere Schmp. ($>240^\circ$) wurden mit einem Heizblock ermittelt.

1-(N-Alkyl-piperidiny-4)-indolinon-(2)

1,8 g 2-Nitro-phenyllessigsäureamid (0,01 Mol) werden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 100 mg 10proz. Pd-Aktivkohle unter Kühlung im Wasserbad (ca. 20°) hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (0,03 Mol) wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit 0,015 Mol 1-Alkyl-piperidon-(4) in 20 ml Methanol versetzt und mit Eisessig auf pH 5,5 ge-

bracht. Dieses Gemisch gibt man zu 100 mg in Methanol vorhydriertem Pt-Katalysator und hydriert erneut. Nach Aufnahme von 0,01 Mol Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Den verbleibenden Rückstand versetzt man mit 50 ml 5proz. HCl und kocht 2 Std. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird mit 100 ml Wasser verdünnt und die saure Lösung zum Entfernen des entstandenen Indolinon-(2) dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die Wasserphase versetzt man mit 5proz. NaOH bis zur alkalischen Reaktion und schüttelt erneut dreimal mit je 50 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherphasen werden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Äther i.Vak. abgezogen. Die verbleibende Base wird entweder aus Methanol/Wasser umkristallisiert (IV) oder in wenig absol. Methanol gelöst, mit methanolischer HCl angesäuert und durch Zusatz von abs. Äther als Hydrochlorid langsam gefällt (I–III). Nach mehrstdg. Stehen bei 5° saugt man ab und kristallisiert aus Methanol/Äther um.

Tabelle 1

Nr.	R ¹	R ²	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute	Schmp.	Analysen C	H	N
I	Methyl-	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (266,8)	34 %	231–34°	Ber.: 63,02 Gef.: 63,12	7,18 7,24	1 1
II	Isopropyl-	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (294,8)	28 %	238–41°	Ber.: 65,18 Gef.: 65,33	7,86 7,89	9
III	Benzyl-	H	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (342,9)	37 %	229–32°	Ber.: 70,06 Gef.: 70,04	6,76 6,91	
IV	β -Phenyl- äthyl-	H	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (320,4)	24 %	148–50°	Ber.: 78,71 Gef.: 78,98	7,55 7,68	

1-(N-Alkyl-piperidinyl-4)-5-methoxy-indolinon-(2)

2,25 g 2-Nitro-5-methoxy-phenylelessigsäuremethylester (0,01 Mol) werden in der oben beschriebenen Weise zum 2-Amino-Derivat hydriert und mit 0,015 Mol N-Alkyl-piperidon-(4) reaktiv aliiert. Aufarbeitung wie oben.

Tabelle 2

Nr.	R ¹	R ²	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute	Schmp.	Analysen C	H	N
V	Methyl-	$-\text{OCH}_3$	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (296,8)	44 %	228–32°	Ber.: 60,70 Gef.: 60,64	7,13 7,23	
VI	Isopropyl-	$-\text{OCH}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (324,8)	51 %	244–46°	Ber.: 62,86 Gef.: 62,52	7,76 7,87	
VII	Benzyl-	$-\text{OCH}_3$	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (372,9)	66 %	216–20°	Ber.: 67,64 Gef.: 67,82	6,76 6,76	
VIII	β -Phenyl- äthyl-	$-\text{OCH}_3$	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (386,9)	58 %	233–36°	Ber.: 68,29 Gef.: 68,06	7,03 6,85	

1-(N-Alkyl-piperidinyl-4)-5-hydroxy-indolinon-(2)

0,01 Mol der entsprechenden 5-Methoxy-Verbindung werden in 20 ml 48proz. HBr gelöst und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach engt man i. Vak. bei ca. 60° möglichst weit ein, versetzt den Rückstand zur azeotropen Entfernung des Wassers mit je 10 ml absol. Benzol und absol. Äthanol und zieht das Lösungsmittelgemisch i. Vak. möglichst vollständig ab. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation wird der feste Rückstand mit 30 ml Aceton versetzt und das Hydrobromid abgesaugt. Man kristallisiert aus Methanol/Wasser (1 + 1) um.

Tabelle 3

Nr.	R ¹	R ²	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute	Schmp.	Analysen C	H	N
IX	Methyl-	-OH	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ · HBr (327,2)	68 %	334–37°	Ber.: 51,39 Gef.: 51,38	5,85 5,71	8,56 8,51
X	Isopropyl-	-OH	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HBr (355,3)	70 %	328–30°	Ber.: 54,09 Gef.: 53,81	6,52 6,24	7,88 7,74
XI	Benzyl-	-OH	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HBr (403,3)	70 %	302–05°	Ber.: 59,56 Gef.: 59,87	5,75 5,63	6,94 6,74
XII	β-Phenyl- äthyl-	-OH	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ · HBr (417,3)	65 %	293–96°	Ber.: 60,44 Gef.: 60,89	6,04 5,87	6,71 7,06

1-(N-Alkyl-piperidinyl-4)-3,4-dihydrocarbostyryl

2,22 g 2-Nitro-zimtsäureamid (0,01 Mol) werden in der bei den 1-(N-Alkyl-piperidinyl-4)-indolinonen-(2) beschriebenen Weise zu 2-Aminohydrozimtsäureamid hydriert (0,04 Mol H₂) und mit 0,015 Mol 1-Alkyl-piperidon-(4) reduktiv alkyliert. Aufarbeitung wie oben.

Tabelle 4

Nr.	R ¹	R ²	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute	Schmp.	Analysen C	H	N
XIII	Methyl-	H	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O · HCl (280,8)	22 %	207–10°	Ber.: 64,16 Gef.: 64,38	7,54 7,75	9,97 9,87
XIV	Isopropyl-	H	C ₁₇ H ₂₄ H ₂ O · C ₂ H ₂ O ₄ (362,4)	27 %	188–90°	Ber.: 62,96 Gef.: 62,83	7,23 7,41	7,73 7,32
XV	Benzyl-	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O · HCl (356,9)	21 %	228–33°	Ber.: 70,67 Gef.: 70,39	7,06 7,16	7,85 7,56
XVI	β-Phenyl- äthyl-	H	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O · HCl (370,9)	22 %	245–47°	Ber.: 71,24 Gef.: 71,08	7,34 7,41	7,55 7,35

1-(N-Alkyl-piperidinyl-4)-6-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl

Als Ausgangssubstanz dient 2-Nitro-5-methoxy-zimtsäureamid. Reduktive Alkylierung und Aufarbeitung wie oben.

Tabelle 5

Nr.	R ¹	R ²	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute	Schmp.	Analysen C	H	N
XVII*	Methyl-	-OCH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ · HCl · 1,5 H ₂ O (337,8)	35 %	222–24°	Ber.: 56,88 Gef.: 56,55	7,76 7,62	8,29 8,42
XVIII	Isopropyl-	-OCH ₃	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ (302,4)	43 %	132–33°	Ber.: 71,49 Gef.: 71,46	8,66 8,41	9,26 9,08
IXX	Benzyl-	-OCH ₃	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl (386,9)	30 %	231–33°	Ber.: 68,29 Gef.: 68,37	7,03 7,11	7,24 6,96
XX	β-Phenyl- äthyl-	-OCH ₃	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HCl (400,9)	40 %	242–45°	Ber.: 68,90 Gef.: 68,65	7,29 7,39	6,98 6,71

* Ber.: Cl 10,49, O 16,57;
Gef.: Cl 10,44, O 16,42.

1-(N-Alkyl-piperidinyl-4)-6-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrl

0,01 Mol der entsprechenden 6-Methoxy-Verbindung werden in einer Mischung aus 5 ml 48proz. HBr und 15 ml Eisessig gelöst und 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 100 ml Wasser, neutralisiert mit wässrigem Ammoniak und schüttelt dreimal mit je 50 ml Äther aus. Die Ätherphasen werden einmal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel abgezogen. Die Phenolbase wird in 10 ml absol. Methanol gelöst, mit methanolischer HCl angesäuert und das Hydrochlorid mit Äther gefällt. Nach eintätigem Stehen saugt man ab.

Tabelle 6

Nr.	R ¹	R ²	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute	Schmp.	Analysen C	H	N
XXI	Methyl-	-OH	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl (296,8)	24 %	270–74°	Ber.: 60,70 Gef.: 60,91	7,13 7,11	9,44 9,40
XXII	Isopropyl-	-OH	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ · HCl (324,8)	19 %	255–59°	Ber.: 62,86 Gef.: 63,05	7,76 7,88	8,62 8,82
XXIII	β-Phenyl- äthyl-	-OH	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl (386,9)	8 %	206–11° (Z)	Ber.: 68,29 Gef.: 68,41	7,03 7,54	7,24 7,26