

EKKEHARD WINTERFELDT

Reaktionen an Indolderivaten, I

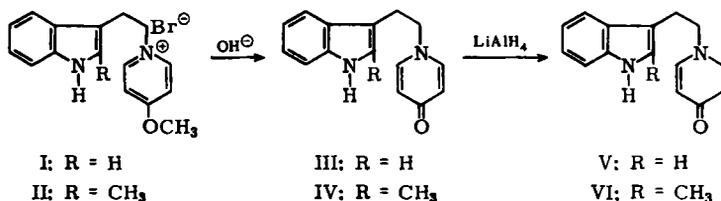
Cyclisierungen in der Indolreihe

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

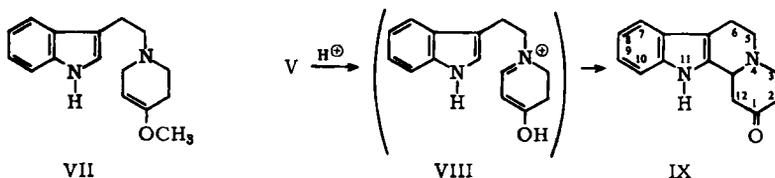
(Eingegangen am 26. März 1964)

1-[β -Indolyl-(3)-äthyl]-dihydropyridon (V) wird unter sehr milden Bedingungen zum Indolochinolizidon IX cyclisiert. Weiterhin wird über eine glatt verlaufende Cyclisierung von δ -Ketoamiden zu angular substituierten Indolochinolizidinen berichtet.

Im Zusammenhang mit synthetischen Untersuchungen in der Indolreihe wurde das Verhalten der Dihydropyridone V und VI untersucht. Die Verbindung V ist aus dem durch Umsetzung von 4-Methoxy-pyridin mit β -Indolyl-äthylbromid leicht darstellbaren quartären Salz I auf folgendem Wege glatt erhältlich:



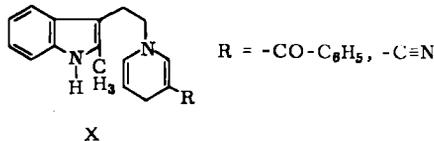
Das Salz I wird durch 15-proz. methanol. Natronlauge bei Raumtemperatur innerhalb von 10 Min. nahezu quantitativ in das Pyridon III übergeführt, das sich durch Reduktion mit Lithiumalanat in die Dihydroverbindung V umwandeln läßt. I durch vorsichtige Reduktion mit Natriumborhydrid bis zur Dihydropyridinstufe zu reduzieren, gelingt nicht. Unter allen untersuchten Bedingungen erfolgt vielmehr sofort Weiterreaktion zum Enoläther VII, der durch sein IR- und NMR-Spektrum eindeutig charakterisiert werden kann (s. Versuchsteil).



Durch milde Säurebehandlung geht V bei Raumtemperatur quantitativ in das bereits bekannte Keton IX¹⁾ über, dessen Darstellung bisher mehrere Reaktions-schritte erforderte. Es muß angenommen werden, daß diese Cyclisierung über die protonierte Imoniumform VIII verläuft. Das Vorliegen dieser Form bei Säurebehand-

¹⁾ L. H. GROVES und G. A. SWAN, J. chem. Soc. [London] 1952, 650.

lung von vinylogen Amiden wurde kürzlich von H. E. A. KRAMER und R. GOMPPER²⁾ an Hand der NMR-Spektren bewiesen. In diesem Zusammenhang scheint es interessant, daß selbst in 0.1 *n* Säure noch innerhalb von 12 Stdn. bei Raumtemperatur die Cyclisierung zum Keton IX erfolgt. Während in 0.01 *n* Säure bei Raumtemperatur selbst nach mehreren Tagen kaum Cyclisierung zu beobachten ist, läßt sie sich auf dem Wasserbad selbst in dieser schwachen Säure noch erzwingen.



J. H. SUPPLE, D. A. NELSON und R. E. LYLE³⁾ gelang es u. a., Dihydropyridine vom Typ X zu cyclisieren, wobei Reaktion des Imoniumsalses mit der Methylgruppe beobachtet wurde, jedoch keine Reaktion mit der β -Stellung des Indolkerns eintrat. In diesem Zusammenhang wurde auch das Verhalten von VI untersucht, das sich, ausgehend von II, völlig analog über IV in guter Ausbeute gewinnen läßt. Im Gegensatz zu den Beobachtungen der amerikanischen Autoren erfolgt jedoch beim Dihydropyridon VI keinerlei Cyclisierung. Zwar verändert sich das UV-Spektrum von VI im sauren Medium charakteristisch, aber beim Neutralisieren wird unter allen untersuchten Bedingungen das Ausgangsmaterial wieder zurückgewonnen. Selbst aus 30-proz. methanolischer Schwefelsäure kann nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad neben Zersetzungsprodukten das Ausgangsmaterial wieder zurückgewonnen werden. Dihydropyridone sind also offensichtlich nicht in der Lage, mit der α -Methylgruppe des Indolkerns eine Kondensationsreaktion einzugehen. Weitere Untersuchungen zur Cyclisierung vinyloger Amide sind im Gange.

Ein ebenfalls sehr glatt ablaufender Ringschluß wurde beobachtet bei dem Versuch, das Anhydrid XII mit Tryptamin zu einer Amidsäure zu kondensieren. XII läßt sich aus dem bekannten Triester XI⁴⁾ durch Verseifung, Decarboxylierung und anschließende Behandlung mit Acetylchlorid darstellen.

Kocht man das Anhydrid einige Stunden mit Tryptamin in Benzol unter Rückfluß, so erhält man eine Lactamsäure, die keine Ketogruppe mehr enthält und für deren Methylester die Konstitution XX bewiesen werden konnte. Neben den IR- und UV-Spektren des Esters war vor allem das NMR-Spektrum⁵⁾ aufschlußreich; es zeigt nämlich neben dem Singulett für den Methylester bei 6.4 τ (3) ein zweites scharfes Singulett bei 8.3 τ (3), wie für eine Methylgruppe an einem quartären C-Atom zu erwarten.

Es genügt also die Acidität der verbleibenden Carboxylgruppe, um die Cyclisierung – wohl über die Cycloform XVIII – zu bewirken.

Um diese Annahme zu prüfen, wurde die Synthese des Amidesters XIII durch Kondensation von Tryptamin mit dem Enollacton XV (in guter Ausbeute erhältlich

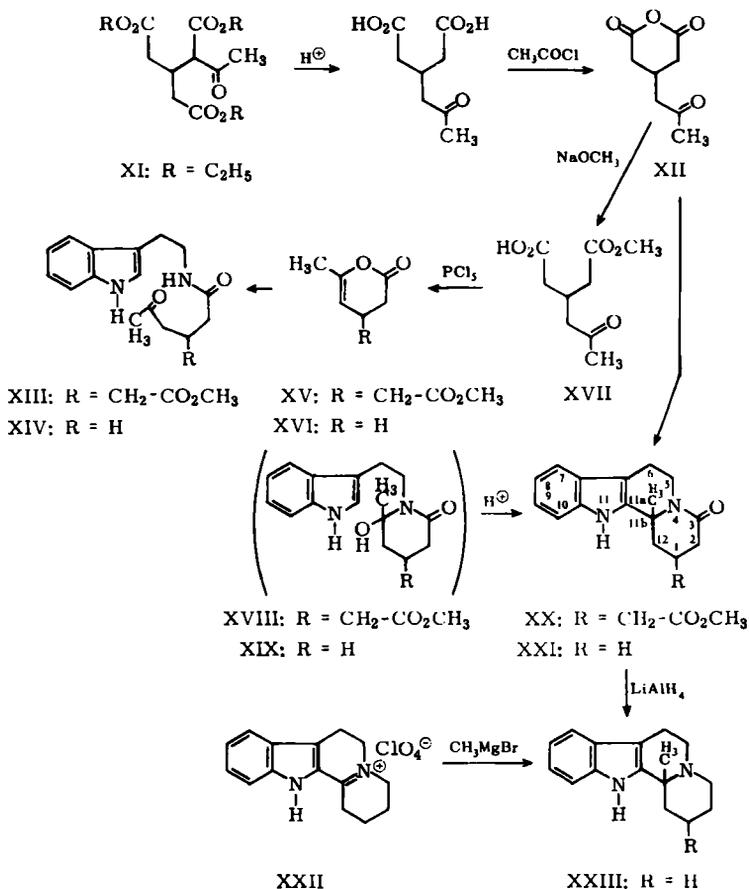
²⁾ Tetrahedron Letters [London] **15**, 969 [1963].

³⁾ Tetrahedron Letters [London] **24**, 1645 [1963].

⁴⁾ R. P. EVSTIGNEVA und N. A. PREOBRAZHENSKY, Tetrahedron [London] Vol. **4**, 223 [1958].

⁵⁾ Die NMR-Spektren wurden im Varian A 60 in Deutero-Chloroform als Lösungsmittel aufgenommen. Die τ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard. In Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen.

aus dem Anhydrid XII über den Halbester XVII durch Einwirkung von Phosphor-pentachlorid) in Angriff genommen. Kurzes Erhitzen des Enollactons XV mit Tryptamin in Methylenechlorid führte in sehr guter Ausbeute zu XIII, das nach dem IR-Spektrum weitgehend in der Cyclolform XVIII vorliegt. Milde Behandlung dieser Verbindung mit methanolischer Salzsäure lieferte dann auch erwartungsgemäß glatt den Methylester XX, der in allen Eigenschaften dem bereits bekannten Produkt entsprach.



Zum Strukturbeweis kann das Amidketon XIV herangezogen werden, das sich völlig analog aus dem Enollacton XVI gewinnen läßt. Im IR-Spektrum dieser Verbindung (in Kaliumbromid) ist das Überwiegen der Cyclolform XIX besonders gut abzulesen. Die Carbonylbande bei 1710/cm ist nur noch äußerst schwach ausgebildet, während eine sehr intensive OH-Bande auftritt. Erwartungsgemäß wird auch in diesem Falle durch milde Säureeinwirkung das Lactam XXI gebildet, das ebenfalls wieder das scharfe Singulett bei 8.1 τ (3) liefert. Reduktion von XXI mit Lithiumalanat liefert die Base XXIII, in allen Eigenschaften identisch mit dem Umsetzungsprodukt des Imoniumsalses XXII mit Methylmagnesiumbromid bzw. -jodid.

Herrn Professor Dr. F. BOHLMANN bin ich für die großzügige Förderung dieser Arbeit sowie für das stete Interesse sehr dankbar. — Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danke ich für eine Sachspende.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform mit dem Beckman Recording Spektrophotometer, Modell I. R. 4, und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK I gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr vorgenommen, die angegebenen Siedepunkte sind Luftbadtemperaturen. Die Analysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. FAASS ausgeführt.

4-Methoxy-1-[-β-indolyl-(3)-äthyl]-pyridiniumbromid (I): 30 g *β-Indolyl-(3)-äthylbromid*⁶⁾ löste man in 100 ccm absol. Äthanol und versetzte anschließend mit 18 g *4-Methoxy-pyridin*. Nach 3 Tagen, bei Raumtemperatur, kristallisierte das Salz I aus. Man ließ noch 10 Tage bei Raumtemperatur stehen, spritzte dann mit Äther an und saugte ab: 36 g des kristallinen *Bromids* (81 % d. Th.) vom Schmp. 181° (aus Methanol). UV-Spektrum: λ_{\max} (e) 242 (12000), 279 (5500), 288 m μ (4550). IR-Spektrum: Aromat 1650, 1520/cm.

C₁₆H₁₇N₂O]Br (333.2) Ber. C 57.85 H 5.15 N 8.41 Gef. C 57.73 H 5.56 N 8.40

Zur Darstellung des *Pyridiniumsalzes II* wurden 30 g *β-[2-Methyl-indolyl-(3)]-äthylbromid*⁷⁾ mit 18 g *4-Methoxy-pyridin* umgesetzt. In 80-proz. Ausb. erhielt man *II* vom Schmp. 195° (aus Methanol). UV-Spektrum: λ_{\max} (e) 242.5 (16900), 280.0 m μ (8000). IR-Spektrum: Aromat 1650, 1540/cm.

C₁₇H₁₉N₂O]Br (347.2) Ber. C 58.80 H 5.52 N 8.07 Gef. C 59.18 H 5.60 N 8.78

I-[-β-Indolyl-(3)-äthyl]-pyridon-(4) (III): 10 g *I* in 30 ccm Methanol versetzte man mit 60 ccm 20-proz. *Natronlauge* und ließ 15 Min. bei Raumtemperatur stehen, anschließend extrahierte man mit Methylenchlorid. Der Rückstand nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde aus Methanol/Aceton kristallisiert. Man erhielt 7 g des *Pyridons III* (98 % d. Th.) vom Schmp. 216°. UV-Spektrum: λ_{\max} (e) 264 m μ (22700). IR-Spektrum: >NH 3480, Pyridon 1650, 1570/cm.

C₁₅H₁₄N₂O (238.3) Ber. C 75.61 H 5.92 N 11.76 Gef. C 75.7 H 5.96 N 11.75

Das *Pyridon IV* gewann man analog. Ausb. 98 % d. Th. Schmp. 277°. UV-Spektrum: λ_{\max} (e) 264 m μ (21000). IR-Spektrum: >NH 3480, Pyridon 1650, 1570/cm.

C₁₆H₁₆N₂O (252.3) Ber. C 76.15 H 6.39 N 11.10 Gef. C 75.99 H 6.53 N 11.07

Reduktion zum 1-[-β-Indolyl-(3)-äthyl]-2.3-dihydro-pyridon-(4) (V): In die Suspension von 2.5 g *Pyridon III* in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran trug man langsam unter Rühren 500 mg *Lithiumalanat* ein und erhitzte dann noch 40 Min. unter Rückfluß. Dann versetzte man mit 10-proz. *Natronlauge*, dekantierte vom Niederschlag und wusch mehrfach mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten Lösungen engte man ein, nahm in 30 ccm Methylenchlorid auf und schüttelte zweimal mit je 10 ccm 0.1 *n*HCl aus. Anschließend schüttelte man mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesätt. Natriumchloridlösung aus. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 1.2 g Kristalle (48 % d. Th.). Schmp. 164° (aus Aceton). UV-Spektrum: λ_{\max} (e) 325 (17300), 290 (8100), 282 m μ (7500). IR-Spektrum: >NH 3480, N—CH=CH—CO— 1600, 1640/cm.

C₁₅H₁₆N₂O (240.2) Ber. C 74.98 H 6.71 N 11.66 Gef. C 74.60 H 6.71 N 11.95

⁶⁾ R. C. ELDERFIELD, B. FISCHER und J. M. LAGOWSKI, *J. org. Chemistry* **22**, 1376 [1957].

⁷⁾ Dargestellt aus dem [2-Methyl-indolyl-(3)]-essigsäure-methylester (E. FISCHER, Liebigs *Ann. Chem.* **236**, 149 [1886]) analog *β-Indolyl-(3)-äthylbromid*.

Das *Dihydropyridon VI* bereiteten wir analog. Ausb. 50% d. Th., Schmp. 206° (aus Aceton). UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 327 (17000), 290 (9200), 283 μ (8850). IR-Spektrum: $>NH$ 3480, $N-CH=CH-CO-$ 1600, 1640/cm.

$C_{16}H_{18}N_2O$ (254.3) Ber. C 75.55 H 7.14 N 11.02 Gef. C 75.41 H 7.24 N 11.26

Cyclisierung zu 1-Oxo-indolo[2.3-a]chinolizidin (IX): Die Lösung von 200 mg *V* in 1 cm Methanol versetzte man mit 5 ccm 10-proz. Schwefelsäure, beließ 30 Min. bei Raumtemperatur, alkalisierte und schüttelte mit Methylchlorid aus. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisierte sofort. Ausb. 190 mg (95% d. Th.) *IX*, in allen Eigenschaften identisch mit dem Keton von L. H. GROVES und G. A. SWAN¹⁾.

2.6-Dioxo-4-acetonyl-tetrahydropyran (Anhydrid XII): 20 g des *Triesters XI*⁴⁾ löste man in 200 ccm konz. Salzsäure und kochte 8 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mehrfach mit Methylchlorid abgedampft. Man nahm in der doppelten Gewichtsmenge *Acetylchlorid* auf und erhitze 3 Stdn. unter Rückfluß. Der nach Abdestillieren des *Acetylchlorids* i. Vak. verbleibende Rückstand lieferte bei der Destillation 6.5 g (61% d. Th.) des *Anhydrids XII*. Sdp._{0.01} 160°. Aus Äther/Aceton Kristalle vom Schmp. 78°. IR-Spektrum: $-CO-O-CO-$ 1780, 1830, $-CO-$ 1740/cm.

$C_8H_{10}O_4$ (170.2) Ber. C 56.45 H 5.92 Gef. C 56.92 H 6.14

Kondensation zum 3-Oxo-11b-methyl-indolo[2.3-a]chinolizidin-essigsäure-(1)-methylester XX: 3 g *XII* verrieb man mit 3 g *Tryptamin* innig in einem Mörser und kochte das Gemisch in Benzol 5 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wurden die bereits ausgefallenen Kristalle abgesaugt und die Benzolphase mit 10-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Man säuerte mit konz. Salzsäure an und schüttelte mehrfach mit Chloroform aus. Den nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand vereinigte man mit den bereits erhaltenen Kristallen. Aus Chloroform erhielt man 5.5 g (95% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 232–234°.

$C_{18}H_{20}N_2O_3 \cdot H_2O$ (330.4) Ber. C 65.43 H 6.71 Gef. C 65.06 H 6.23

Die Säure ergab mit *Diazomethan* in Methylchlorid den kristallinen *Methylester XX* vom Schmp. 204° (Äther/Aceton). UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 278 μ (13300). IR-Spektrum: Ester 1750, Lactam 1640, $>NH$ 3450/cm. NMR-Spektrum: $>C-CH_3$ 8.3 τ (3) $-CO_2CH_3$ 6.4 τ (3)

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326.4) Ber. C 69.91 H 6.79 N 8.58 Gef. C 69.92 H 6.91 N 8.48

Darstellung des Enollactons XV: 1.7 g *XII* wurden in eine Lösung von 230 mg *Natrium* in 7 ccm absol. *Methanol* langsam eingetragen. Nach 10 Min. bei Raumtemperatur dampfte man ein, nahm den Rückstand in verd. Salzsäure auf und extrahierte mehrfach mit Methylchlorid. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 1.7 g des *Halbesters XVII*, den man in 10 ccm absol. Äther löste und mit 1.7 g *Phosphorpentachlorid* versetzte. Man kochte 30 Min. unter Rückfluß und destillierte den beim Einengen verbleibenden Rückstand im Kugelrohr. Sdp._{0.05} 95°. Nach zweimaligem Destillieren erhielt man 1.5 g des *Enollactons XV* (81% d. Th.). IR-Spektrum: $-CO-$ 1750, 1780/cm.

$C_9H_{12}O_4$ (184.2) Ber. C 58.68 H 6.56 Gef. C 57.88 H 6.54

Kondensation mit Tryptamin zum Lactamester XX: 480 mg *XV* und 410 mg *Tryptamin* erhitze man in 5 ccm Methylchlorid 15 Min. auf dem Wasserbad. Nach dem Eindampfen erhielt man in quantitativer Ausb. das *Keto-tryptamid XIII*. IR-Spektrum: $-CO-$ 1730, sek. Amid 1670, 1540/cm.

50 mg *XIII* erhitze man in 2 ccm *Methanol* mit einem Tropfen konz. Salzsäure 3 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach dem Eindampfen resultierten 40 mg des *Lactamesters XX*, identisch mit dem oben beschriebenen Produkt.

δ-Keto-capronsäure-tryptamid (XIV): Wie oben kondensierte man 1.7 g *Tryptamin* mit 1.2 g des *Enollactons XVI⁸⁾* und erhielt 2.8 g *XIV* (98% d. Th.). Schmp. 128° (aus Aceton). UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 277 m μ (8700). IR-Spektrum: —OH, >NH 3300, —CO— 1710, sek. Amid 1640, 1550/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272.3) Ber. C 70.47 H 7.40 N 10.29 Gef. C 70.74 H 7.55 N 10.54

Cyclisierung zu XXI: Die Lösung von 1.00 g *XIV* in 50 ccm Methanol versetzte man mit 1 ccm konz. Salzsäure und erhitzte 3 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach dem Eindampfen resultierten 900 mg *Lactam XXI* (96% d. Th.). Schmp. 258° (aus Aceton). UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 275 m μ (8100). IR-Spektrum: >NH 3480, Lactam 1640/cm. NMR-Spektrum: >C-CH_3 8.1 τ (3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (254.3) Ber. C 75.55 H 7.13 N 11.02 Gef. C 75.63 H 7.20 N 11.09

11b-Methyl-indolo[2.3-a]chinolizidin (XXIII)

a) *Durch Reduktion des Lactams XXI*: 200 mg *XXI*, gelöst in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran, kochte man nach Zugabe von 200 mg *Lithiumalanat* 10 Stdn. unter Rückfluß. Man zersetzte mit 10-proz. Natronlauge und dekantierte vom Niederschlag, der noch mehrfach mit Tetrahydrofuran ausgewaschen wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 110 mg Kristalle vom Schmp. 139° (aus Äther/Petroläther). UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 281 m μ (6900). IR-Spektrum: >NH 3450/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (240.3) Ber. C 79.97 H 8.39 N 11.66 Gef. C 80.13 H 8.68 N 11.61

b) *Durch Grignard-Reaktion aus XXII*: Die Lösung von 1 g *XXII*⁹⁾ in 80 ccm absol. Tetrahydrofuran versetzte man mit einer Grignard-Lösung aus 240 mg Magnesium und 1.4 g *Methyljodid* in 20 ccm absol. Äther, erhitzte 2 Stdn. unter Rückfluß, zersetzte mit 40-proz. Natronlauge, dekantierte das Lösungsmittel und wusch den Niederschlag mehrfach mit Tetrahydrofuran. Den nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand chromatographierte man an Aluminiumoxyd (Akt.-St. III, Giuliani, neutral). Mit Äther/Petroläther (1:4) erhielt man 108 mg der *Base XXIII*, identisch mit dem Produkt nach a).

Reduktion von I zum Enoläther VII: 1.00 g *I*, gelöst in 20 ccm absol. Methanol, versetzte man unter Eiskühlung mit 200 mg *Natriumborhydrid*. Man rührte 4 Stdn. bei Raumtemperatur, dampfte dann ein, nahm in 20 ccm Methylenchlorid auf und schüttelte mit gesätt. Kaliumchloridlösung aus. Nach Abdampfen des Lösungsmittels isolierte man 640 mg *VII* (83% d. Th.). Schmp. 138° (aus Aceton). UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) 290 (5110), 281 m μ (5870). IR-Spektrum: >NH 3490, Enoläther 1680, 1130/cm. NMR-Spektrum: Indol-NH 1.55 (breit), α -Indol-H 3.07 (d), olefin. Proton 5.03 (tr), —O— CH_3 6.48 τ (s).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (256.3) Ber. C 74.96 H 7.87 N 10.93 Gef. C 74.97 H 7.80 N 11.25

⁸⁾ D. VORLÄNDER und A. KNÖTZSCH, Liebigs Ann. Chem. **294**, 319 [1897].

⁹⁾ E. WENKERT und B. WICKBERG, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4914 [1962].