

Ekkehard Winterfeldt und Hans Radunz

Reaktionen an Indolderivaten, IV\*)

## Cycloadditionen mit Dihydronorharman

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

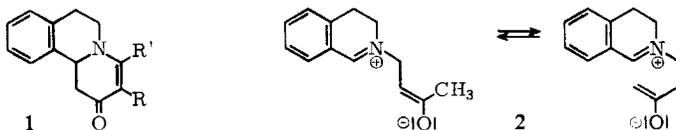
(Eingegangen am 2. Dezember 1966)

■

Die Reaktion des Dihydronorharman (3) mit 4-Methoxy-butenon-(2) führt zu Cycloaddukten, die als Abfangprodukte des primären 1.4-Dipols zu verstehen sind.

■

Zur Darstellung von Benzochinolidinen des Typs 1 ist die von *Strandtmann, Cohen* und *Shavel* beschriebene Methode<sup>1)</sup> gut geeignet. Aus Dihydroisochinolin und einer  $\beta$ -Dicarbonylkomponente sind diese Verbindungen gut zugänglich. In den beschriebenen Fällen ist jedoch  $R' = \text{Alkyl}$ .



Nachdem schon vor einiger Zeit *Szantay* gezeigt hat<sup>2)</sup>, daß  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen mit Dihydroisochinolin (und Dihydronorharmanen 3) unter primärem Angriff am Stickstoff zu der Zwischenstufe 2 reagieren, war es naheliegend, das Methoxybutenon 4 als maskierte  $\beta$ -Dicarbonylkomponente mit Dihydronorharman umzusetzen, um auf diese Weise die Verbindung 5 zu bereiten.

Tatsächlich erhält man jedoch bei der Reaktion die Substanzen 6 und 7. 6 fällt als Hauptprodukt bereits sehr rein aus. 7 wird aus den Mutterlaugen durch Chromatographie erhalten.

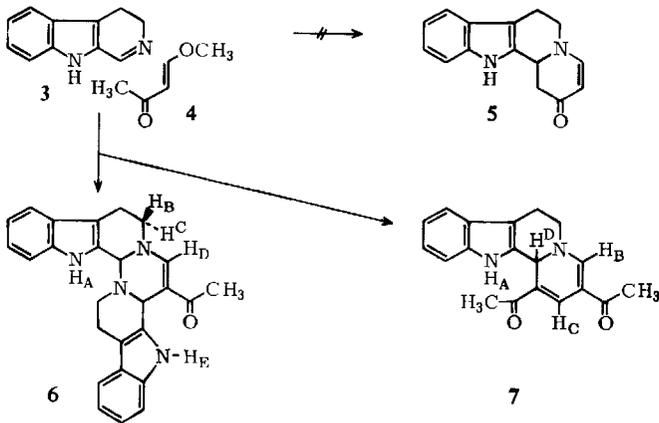
Die Strukturen von 6 und 7 folgen aus den Analysen und den spektralen Daten, einschließlich der Massenspektren.

So zeigt 6 im UV-Spektrum eine Überlagerung von Indol-Absorption mit der vinylogenen Amidstruktur mit einem Hauptmaximum bei 309 m $\mu$  und IR-Banden bei 1610 und 1560/cm (vinyloges Amid).

\*) III. Mittel.: E. Winterfeldt, H. Radunz und P. Strehle, Chem. Ber. 99, 3750 (1966).

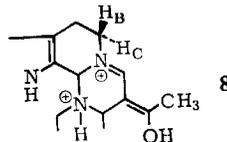
1) M. V. Strandtmann, M. P. Cohen und J. Shavel jr., J. org. Chemistry 31, 797 (1966).

2) Cs. Szantay und J. Rohaly, Chem. Ber. 95, 2132 (1962); Cs. Szantay und L. Töke, Tetrahedron Letters [London] 1963, 251.



Das Kernresonanzspektrum<sup>3)</sup> von **6** gibt Auskunft über die Art der Verknüpfung der einzelnen Gruppen. Die Methylgruppe und das Proton  $H_D$  geben Anlaß zu Singulets bei  $7.15 \tau$  [3] und  $2.96 \tau$  [1]. Entscheidend ist der große Unterschied in der Lage der Indolprotonen  $H_A$  und  $H_E$ ; während  $H_A$  normal bei  $1.05 \tau$  auftritt, erscheint  $H_E$  durch die benachbarte Carbonylgruppe nach kleineren  $\tau$ -Werten verschoben bei  $0.75 \tau$  [1].

Interessant ist noch, daß bei dieser Messung in Trifluoressigsäure die Protonen  $H_B$  und  $H_C$  bei recht kleinen Feldern auftreten ( $5.55 \tau$  [1],  $5.15 \tau$  [1]). Das Proton  $H_C$  erscheint als verbreitertes Dublett, aus dem eine geminale Kopplungskonstante von 13 Hz abzulesen ist. Die Erklärung für diese Verschiebung ist sicher darin zu sehen, daß das vinyloge Amid in Trifluoressigsäure in der protonierten Form **8** vorliegt<sup>4)</sup>.



Das Molekülmodell zeigt, daß  $H_C$  in quasi-äquatorialer Lage direkt in der Ebene des chromophoren Systems liegt, daher am stärksten negativ abgeschirmt ist, nur schwach mit der benachbarten  $CH_2$ -Gruppe koppelt und somit als verbreitertes Dublett in Erscheinung tritt, während das quasi-axiale  $H_B$  infolge größerer Kopplungskonstanten zu einem Multiplet verwaschen wird.

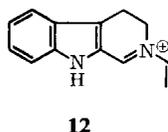
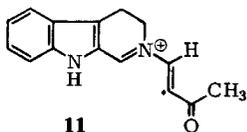
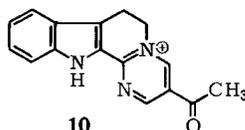
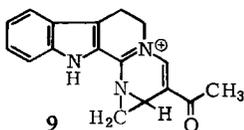
Eine Bestätigung der Struktur **6** liefert das Massenspektrum dieser Verbindung<sup>5)</sup>. Auf das Molekular-Ion bei 408 ME folgt eine Spitze bei 379 ME ( $M - 29$ ). Dieses Fragment wird, wie durch Hochauflösung zu zeigen ist, durch den Verlust von  $CH_2=NH$  gebildet. Der Verlust der Acetylgruppe führt zu Spitzen bei 365 ME und 43 ME.

<sup>3)</sup> Die Kernresonanzspektren wurden mit dem Varian HA 100 in Trifluoressigsäure als Solvens gemessen. TMS diente als Locksignal.

<sup>4)</sup> H. E. A. Kramer und R. Gompper, *Tetrahedron Letters* [London] **15**, 969 (1963).

<sup>5)</sup> Für die Aufnahme der Massenspektren mit dem MS 9 danken wir Herrn Dr. D. Schumann.

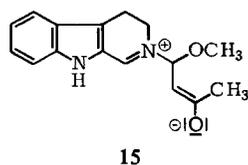
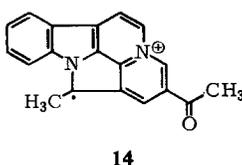
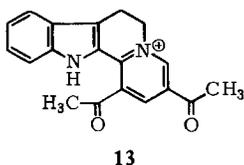
Spitzen bei 278 ME, 264 ME und 238 ME werden den Fragmenten **9**, **10** und **11** zugeordnet. Die Elementarzusammensetzung läßt sich durch Hochauflösung bestätigen.



Das Fragment **11** sowie das bei 195 ME (**12**) sind durch Retrodien-Reaktion zu verstehen. Das  $\beta$ -Carbolin-Ion tritt als intensive Spitze bei 169 ME auf und ebenfalls die für den Indolrest charakteristischen Bruchstücke bei 130 ME, 143 ME und 144 ME. Die bei vinylogenen Amiden beschriebene Fragmentierung zu  $M-176$ ) tritt bei dieser Substanz praktisch gar nicht auf; dieser Befund ist in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis der englischen Autoren<sup>6)</sup>, die zeigen konnten, daß der Wasserstoff für diese Abspaltung aus der  $CH_2$ -Gruppe neben dem Stickstoff herrührt. Eine solche Wechselwirkung ist bei diesen cyclischen Verbindungen nicht vorstellbar.

Die Verbindung **7** zeigt UV-Maxima bei 312 und 221  $m\mu$  sowie ebenfalls intensive IR-Banden bei 1620 und 1540/cm. Wichtige NMR-Signale sind  $H_A$  bei 1.75  $\tau$  [1],  $H_B$  und  $H_C$  bei 2.40  $\tau$  [1] und 2.43  $\tau$  [1] (ohne Zuordnung) und  $H_D$  als verbreitertes Singulett bei 3.90  $\tau$  [1]. Die beiden Ketomethylgruppen geben Anlaß zu Singulett bei 7.88  $\tau$  [3] und 7.59  $\tau$  [3].

Das Massenspektrum von **7** zeigt neben den erwarteten Spitzen bei 306 ME (Molekular-Ion) und 305 ME (**13**) sowie 163 ME ( $M-43$ ) und 220 ME ( $M-86$ ), die durch den sukzessiven Verlust der beiden Acetylgruppen gebildet werden, die intensivste Spitze (base-peak) jedoch bei 286 ME. Dieses Fragment ist durch Verlust von Wasser und  $H_2$  zu erklären. In Anbetracht der von *H. J. Jacobsen* und Mitarbb.<sup>6)</sup> beschriebenen Abspaltung von OH ( $M-17$ ) und der von uns beschriebenen Wechselwirkung zwischen Indol-N und der benachbarten Ketogruppe<sup>7)</sup>, schlagen wir für dieses Fragment die Formulierung **14** vor.



Der Verlust der Ketomethylgruppe aus diesem Ion ist erkennbar an einer Spitze bei 243 ME.

<sup>6)</sup> *H. J. Jacobsen, S. O. Lawesson, J. T. B. Marshall, G. Schroll und D. H. Williams*, J. chem. Soc. [London] **B** 1966, 940.

<sup>7)</sup> *E. Winterfeldt, H. Radunz und P. Strehlke*, Chem. Ber. **99**, 3750 (1966).

Es ist naheliegend, diese Reaktionen als Abfangen des 1,4-Dipols **15** zu formulieren<sup>8)</sup>, der offenbar besonders leicht mit Dihydronorharman zusammentritt; die Verbindung **6** wird nämlich selbst bei 8fachem Überschuß an Methoxybutenon noch als Hauptprodukt gebildet. Auch in Äthylvinyläther oder Propargylalkohol als Lösungsmittel bildet sich als Hauptprodukt **6**.

Nach vollzogener Cycloaddition führt dann Methanol-Abspaltung zu den beiden Endprodukten. Es ist zu erwarten, daß cyclische Schiff-Basen ganz allgemein mit Methoxybutenon in dieser Weise reagieren; während sich also beim Methylvinylketon das Gleichgewicht der Enolat-Ionen **2** rasch einstellt, so daß die Cyclisierung zu Chinolizidin-Derivaten zum Zuge kommen kann, läuft bei **15** die Abfangreaktion der Cyclisierung den Rang ab. Das Methoxybutenon kann also zwar als Acceptor für die Ausbildung des Dipols fungieren, ist jedoch nur zögernd bereit, die Rolle der Abfangkomponente zu übernehmen, eine Eigenschaft, die bei Cycloaddition von Wert sein kann.

Herrn Professor Dr. F. Bohlmann danken wir für stete und großzügige Förderung unserer Untersuchungen und der *Gesellschaft der Freunde der Technischen Universität Berlin* für finanzielle Hilfe. Der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik* gebührt Dank für eine Spende und den *Chemischen Werken Hüls* für zur Verfügung gestellte Chemikalien.

### Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR-9-Spektrophotometer und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DKI gemessen. Die Chromatographien wurden an Kieselgel der Aktivitätsstufe II durchgeführt. Die Schmelzpunkte ermittelte man mit dem Büchi-Schmelzpunktapparat. Die Analysen verdanken wir der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

*Cycloaddition mit Dihydronorharman (3)*: 1.46 g *Dihydronorharman* und 0.86 g *trans-4-Methoxybutenon-(2)* (**4**) löste man in 100 ccm Äthanol. Nach 15 Stdn. bei Raumtemperatur zeigte die dünnschichtchromatographische Analyse (Laufmittel: Methylenchlorid/5% Methanol) das völlige Verschwinden des Ausgangsmaterials. Das ausgefallene, kristalline Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man erhielt 1.20 g **6** (70%) vom Schmp. 275° (Zers.).

UV:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 222 (70000), 282 (25000), 292 (29000), 309  $m\mu$  (24500).

IR: N—H 3320, N—H-Wasserstoffbrücke 3280, vinyloges Amid 1610, 1560, Indol 750/cm.

NMR: Indol-NH 1.05  $\tau$  [1], 0.75  $\tau$  [1], H<sub>D</sub> 2.96  $\tau$  [1], H<sub>B</sub> 5.55  $\tau$  [1], H<sub>C</sub> 5.15  $\tau$  [1], J = 13 Hz, —CO—CH<sub>3</sub> 7.15  $\tau$  [3].

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O (408.5) Ber. C 76.44 H 5.92 N 13.72 Gef. C 76.46 H 5.95 N 13.75

Bei der Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (0.15–0.3) der Mutterlaugen erhielt man mit Äther als Laufmittel eine geringe Menge öligere Substanz und mit Äther/15% Methanol 100 mg **7** vom Schmp. 223° (aus Aceton).

UV:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 221 (40600), 312  $m\mu$  (22000).

IR: N—H 3370, vinyloges Amid 1620, 1540, Indol 750/cm.

<sup>8)</sup> R. Huisgen und K. Herbig, Liebigs Ann. Chem. **688**, 98 (1965).

NMR: Indol-NH 1.75  $\tau$  [1], H<sub>B</sub> und H<sub>C</sub> 2.40  $\tau$  [1], 2.43  $\tau$  [1] (ohne Zuordnung), H<sub>D</sub> 3.90  $\tau$  [1], —CO—CH<sub>3</sub> 7.88  $\tau$  [3], 7.59  $\tau$  [3].

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (306.4) Ber. C 74.57 H 5.93 N 9.16 Gef. C 74.85 H 6.06 N 9.14

Setzte man 1.6 g *Dihydronorharman* mit 5.0 g *Methoxybutenon* so um, daß man die Base in 50 ccm Äthanol langsam — im Laufe 1 Stde. — zur Lösung des Ketons in ebenfalls 50 ccm Äthanol eintropfen ließ, so erhielt man bei analoger Aufarbeitung 907 mg **6** (47%) und 190 mg **7** (6.5%).

Wurden 1.7 g *Dihydronorharman* mit 1.0 g *Methoxybutenon* in 100 ccm Propargylalkohol umgesetzt, so erhielt man 1.1 g **6** (55%). Führte man die gleiche Reaktion in 100 ccm Äthylvinyläther durch, so erhielt man 1.2 g **6** (60%). Die Verbindung **7** wurde in diesen beiden Fällen nicht isoliert.

[516/66]