

Ekkehard Winterfeldt*), Jutta Margrit Nelke und Tilmann Korth

Reaktionen an Indolderivaten, XV¹⁾

Die Borhydridreduktion von Bordifluorid- β -Dicarbonylkomplexen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 1. Dezember 1970)

1.3-Dicarbonylverbindungen der Indolreihe (**3**, **12**) werden nach Überführung in Bordifluorid-Komplexe (**5**, **13**) mit Natriumborhydrid glatt und einsinnig in α,β -ungesättigte Ketone (**6**, **14**) übergeführt.

Reactions with Indole Derivatives, XV¹⁾

The Boron Hydride Reduction of Boron Difluoride- β -Dicarbonyl Complexes

1.3-Dicarbonyl compounds in the indole series (**3**, **12**) have been specifically reduced to the corresponding unsaturated ketones (**6**, **14**) by sodium boron hydride after formation of the boron difluoride complexes (**5**, **13**).

Im Zuge synthetischer Untersuchungen in der Reihe der Indolalkaloide hatten wir Gelegenheit, das Reaktionsverhalten des 1.3-Diketons **3** näher zu untersuchen.

3 wird bei der basenkatalysierten Cyclisierung des aus **1** in wenigen Stufen darstellbaren Imidketons **4** erhalten. In dieser Mitteilung soll vor allem über die Borhydridreduktion der leicht darstellbaren²⁾ und recht stabilen³⁾ Bordifluorid-Komplexe **5** und **13** berichtet werden⁴⁾.

Während normalerweise die Bildung von Enoläthern bzw. vinylogenen Estern und deren Alanatreduktion sowie anschließende saure Hydrolyse bei der Überführung von β -Dicarbonylverbindungen in die entsprechenden ungesättigten Ketone gute Dienste tut⁵⁾, ist in diesem Falle bereits die einsinnige Methylierung problematisch und liefert mehrere Produkte. Behandlung mit einem Überschuß an Diazomethan ergab unverändertes Ausgangsmaterial.

*) Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Hannover, 3 Hannover, Schneiderberg 1B.

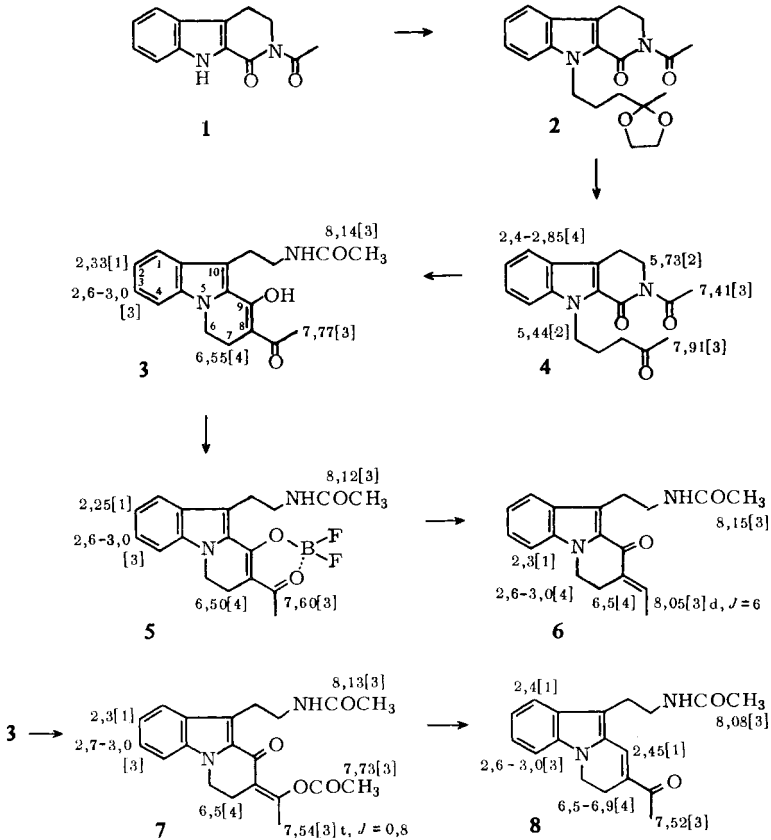
¹⁾ XIV. Mitteil.: E. Winterfeldt, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ G. T. Morgan und R. B. Tunstall, J. chem. Soc. [London] **125**, 1963 (1924).

³⁾ ^{3a)} H. Musso und K. Figge, Liebigs Ann. Chem. **668**, 15 (1963); ^{3b)} M. W. Roomi, Canad. J. Chem. **47**, 1099 (1969).

⁴⁾ Eine kürzlich publizierte Arbeit von R. A. J. Smith und T. A. Spencer (J. org. Chemistry **35**, 3220 (1970)) über die Reaktion von Bordifluorid-Komplexen mit metallorganischen Verbindungen veranlaßt uns, eigene Resultate über die Reduktion derartiger Komplexe zu α,β -ungesättigten Ketonen schon jetzt mitzuteilen.

⁵⁾ W. F. Gannon und H. O. House, Org. Syntheses **40**, 14 (1960).



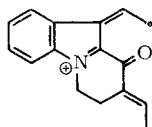
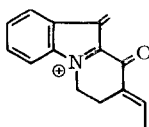
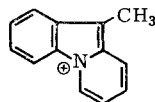
Bei der Umsetzung mit Bortrifluorid-Ätherat in Dioxan kristallisierte jedoch zu etwa 70% der stabile Bordinfluorid-Komplex **5** aus, der bei der Reduktion mit Boranat und anschließender Hydrolyse glatt das ungesättigte Keton **6** liefert.

Die Strukturen der Verbindungen **3**–**6** gehen aus den NMR-Spektren klar hervor. Die ringoffene β -Dicarbonylform von **3** wird speziell durch IR-Absorption bei 1640, 1540 und 3300/cm, das langwellige UV-Maximum bei 374 m μ sowie intensive Spitzen im Massenspektrum bei 253 ME ($M^+ - 59$) und bei 240 ME ($M^+ - 72$) belegt, die durch Abspaltung von Acetamid bzw. Verlust des Fragments $H_2C=NHCOCH_3$ gebildet werden und nur mit der ringoffenen Amidform in Einklang stehen. Diese Fragmentierungen sind auch im Massenspektrum von **5** klar zu erkennen, obwohl diese Verbindung kein Molekül-Ion erkennen läßt. Das noch längerwellige UV-Maximum (409 m μ) sowie das Kernresonanzspektrum legen die Enolform **5** nahe. Die Tatsache, daß nach der Boranatreduktion nur *ein* ungesättigtes Keton isoliert wird, das durch die Dublettaufspaltung der Methylgruppe klar als **6** charakterisiert ist, bestätigt diese Vermutung. Die Konfiguration der Doppelbindung wird aus der tiefen Lage der Absorption des olefinischen Protons, das im „Berg“ der Aromatenprotonen verborgen ist, geschlossen.

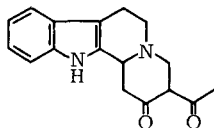
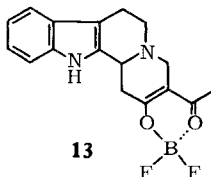
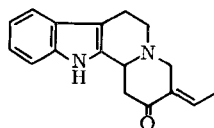
Somit dient also der Bordifluorid-Komplex nicht nur zur Aktivierung der Carbonylgruppe, sondern in unsymmetrischen Verbindungen auch zur Fixierung der Enolform und kann somit gut eine selektive Reduktion auslösen.

Ein Versuch, das ungesättigte Keton **6** auch über Reduktion des Enolacetats darzustellen, lieferte wider Erwarten das isomere Keton **8**. Dies war nur verständlich, wenn das eingesetzte, mit Pyridin und Acetanhydrid aus **3** leicht darstellbare Enolacetat die Struktur **7** hatte. Die Spektren bestätigten dies: Schon das UV-Spektrum mit einem Maximum bei 340 m μ ist nur mit dieser Form vereinbar, und noch klarer zeigt das Kernresonanzspektrum (s. Formel), speziell durch die Lage und die Feinaufspaltung des Methylsignals (hervorgerufen durch Kopplung über die Doppelbindung hinweg), daß nur **7** vorliegen kann.

Interessant ist noch ein Vergleich der Massenspektren der beiden ungesättigten Ketone. Während **6** die intensivsten Fragmente wiederum bei 237 ME (**9**) und 225 ME (**10**) liefert, spielt bei **8** natürlich auch die Abspaltung der Acetylgruppe eine große Rolle, so daß ein Fragment der Massenzahl 181 (**11**) mit vergleichbarer Intensität auftritt, während bei **6** in diesem Bereich keine vergleichbaren hohen Spitzen beobachtet werden.

**9****10****11**

Auch die Reduktion des 1,3-Diketons **12** zu ungesättigten Ketonen war von uns unter verschiedenen Aspekten untersucht worden⁶⁾. Die Behandlung des Diketons mit Bortrifluorid und Natriumborhydrid liefert ausschließlich das ungesättigte Keton **14**⁶⁾. Daraus erkennt man, daß hier der Borkomplex **13** durchlaufen wird, der auch als stabile, kristalline Verbindung isoliert werden kann.

**12****13****14**

Da in beiden Fällen die Reduktion unter milden Bedingungen gute Ausbeuten lieferte, sind Bordifluorid-Komplexe von β -Diketonen offenbar selektiv reduzierbare, stabile und leicht darstellbare Derivate, für die es auch in anderen Verbindungsklassen gute Einsatzmöglichkeiten geben sollte.

Diese Untersuchungen wurden vom *Fonds der Chemischen Industrie* und aus dem *ERP-Sonderkonto* finanziell großzügig unterstützt. Neben dem Dank an diese Institutionen sei gleichzeitig der Dank an die *Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG* sowie die *Farbwerke Hoechst AG* ausgesprochen für diverse Chemikalienspenden.

⁶⁾ E. Winterfeldt, H. Radunz und T. Korth, Chem. Ber. **101**, 3172 (1968).

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Chloroform bzw. als KBr-Preßling mit dem Beckman IR 5 bzw. IR 9 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1 gemessen. Für die Chromatographie verwendete man Kieselgel der Akt.-St. II (Korngröße 0.15–0.3 mm), bei der Dünnschichtchromatographie diente das System Methylenchlorid/5% Methanol als Laufmittel. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Leitz-Heiztischmikroskop ermittelt. Die Massenspektren wurden mit dem MS-9 bei 150° und 70 eV und die Kernresonanzspektren mit dem Varian A 100 gemessen. (In Klammern sind die elektronisch integrierten Protonenzahlen angegeben.) Die Analysen verdanken wir der mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. U. Faass.

9-[4-Oxo-pentyl]-2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-norharmanon-(1) (**4**): 2.5 g des *N*-Acetats **1**⁷⁾ versetzte man in 100 ccm absol. Dimethylformamid langsam mit 700 mg *Natriumhydrid* (50proz. Emulsion in Spindelöl). Nach Abflauen der Gasentwicklung wurden 3.3 g *1-Brom-pentan-4-äthylencetal*⁸⁾ in 50 ccm Dimethylformamid eingetropfelt und das Gemisch 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Stickstoffatmosphäre). Nach dem Erkalten goß man in 400 ccm Eiswasser, extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid und dampfte anschließend das Lösungsmittel i. Vak. ab. Den Rückstand ließ man zur Acetalspaltung in einem Gemisch von 30 ccm Dioxan und 30 ccm 5*n* HCl 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen und neutralisierte anschließend durch Eingießen in gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung. Man extrahierte erneut erschöpfend mit Methylenchlorid, dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab, versetzte zur Nachacetylierung den Rückstand mit 70 ccm *Acetanhydrid* und kochte 2 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend engte man sehr weit ein und spritzte den Rückstand mit Äther an. Dabei schieden sich 2.4 g Kristalle ab (68%), die nach Umkristallisieren aus Aceton/Äther bei 109° schmolzen. — NMR (CDCl₃): s. Formel.

UV (CH₃OH): λ_{max} 311, 236 mμ (qualitativ).

IR (CHCl₃): C=O 1720, 1690, Aromat 1610/cm.

C₁₈H₂₀N₂O₃ (312.1474) Ber. C 69.20 H 6.45 N 8.97

Gef. C 69.49 H 6.49 N 9.00 Mol.-Gew. 312.1474 (MS)

9-Oxo-10-[2-acetamino-äthyl]-8-acetyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol (**3**): 1.0 g *N*-Acetat **4** in 30 ccm absol. Dimethylsulfoxid ließ man mit 475 mg *Kalium-tert.-butylat* in 10 ccm absol. Dimethylsulfoxid 20 Min. bei Raumtemp. stehen, goß dann in eiskalte, verd. *Essigsäure*, extrahierte mehrfach mit Methylenchlorid, wusch anschließend mit gesätt. *Natriumchloridlösung*, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte zur Trockne. Der Rückstand wurde mit Aceton aufgenommen. Beim Anspritzen mit Äther kristallisierten 680 mg Diketon **3** (68%) vom Schmp. 146–149°. — NMR (CDCl₃): s. Formel.

UV (CH₃OH): λ_{max} 374 mμ (ε = 21630).

IR (KBr): β-Dicarbonyl 1540, 1640, NH, OH 3300/cm.

MS: M⁺ 312 ME (29%), 253 (100%), 240 (72%), 210 (33%), 198 (27%), 43 (50%).

C₁₈H₂₀N₂O₃ (312.1474) Ber. C 69.20 H 6.45 N 8.97

Gef. C 69.32 H 6.41 N 9.04 Mol.-Gew. 312.1474 (MS)

9-Oxo-10-[2-acetamino-äthyl]-8-[1-acetoxy-äthyliden]-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol (**7**): Man ließ 500 mg **3** in einem Gemisch von 2 ccm *Pyridin* und 2 ccm *Acetanhydrid* über

⁷⁾ R. A. Abramovitch und D. Stapiro, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4589.

⁸⁾ U. Joss und H. Schaltegger, Helv. chim. Acta **52**, 2465 (1969).

Nacht bei Raumtemp. stehen, wobei das *Enolacetat* auskristallisierte (60%); ab 290° Zers. — NMR (CDCl₃): s. Formel.

UV (CH₃OH): λ_{max} 340 mμ (ε = 24500).

IR (KBr): NH 3300, C=O 1670, 1750, C=C 1630, Amid 1530/cm.

C₂₀H₂₂N₂O₄ (354.4) Ber. C 67.77 H 6.26 N 7.90 Gef. C 67.88 H 6.10 N 8.11

10-[2-Acetamino-äthyl]-8-acetyl-6,7-dihydro-pyrido[1,2-a]indol (**8**): 250 mg **7** löste man in 50 ccm Isopropylalkohol und versetzte bei Raumtemp. mit 200 mg *Natriumborant*. Nach 5 Stdn. bei Raumtemp. goß man in verd. *Essigsäure*, extrahierte erschöpfend mit Methylenchlorid, wusch diese Lösung mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung und dampfte sodann i. Vak. zur Trockne. Den Rückstand nahm man mit einer Lösung von 30 mg *Natrium* in 10 ccm absol. *Methanol* auf und ließ zur Eliminierung über Nacht bei Raumtemp. stehen. Durch Eingießen in verd. Essigsäure, Extrahieren mit Methylenchlorid, Eindampfen und Filtrieren über Kieselgel isolierte man 123 mg (59%) des ungesättigten Ketons **8** vom Schmp. 148° (aus Äther). — NMR (CDCl₃): s. Formel.

UV (CH₃OH): λ_{max} 368 mμ (ε = 32860).

IR (CHCl₃): NH 3450, ungesätt. Keton 1590, 1650, Amid 1510/cm.

MS: M⁺ 296 ME (27%), 238 (55%), 225 (100%), 181 (58%), 125 (14%).

C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.3) Ber. C 72.93 H 6.80 N 9.45 Gef. C 73.20 H 6.96 N 9.60

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Bordifluorid-Komplexe

1. *Difluoroborsäure-enolester-Komplex 13*: 300 mg *Diketon 12* wurden in 10 ccm *Bortrifluorid-Ätherat* bei Raumtemp. etwa 15 Stdn. stehengelassen. Nach Eindampfen i. Vak. wurde das verbleibende dunkelbraune Öl auf eiskalte, verd. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung gegossen und die Mischung schnell mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, der hellgelbe Rückstand mit Äther angespritzt und das Festprodukt abfiltriert. Nach dieser möglichst schnellen Aufarbeitung konnten 60% des reinen Produkts erhalten werden. Ab 220° Zers.

UV (CH₃OH): λ_{max} 222 mμ (ε = 36500), 281 (16450), 288 (16300).

IR (KBr): NH 3420, —CO—C=C—OBF₂ 1595 und 1520/cm.

NMR (DMSO-d₆): NH s τ -0.82 (1), arom. H m 2.6-3.05 (4), N—CH₂—C d 6.14 (1) (J = 13 Hz), d 7.33 (1) (J = 13 Hz), CH₃ s 7.6 (3).

MS: M⁺ 330 ME (43%), 329 (30%), 310 (13%), 282 (23%), 249 (100%).

C₁₇H₁₇N₂O₂]BF₂ (330.1) Ber. C 61.85 H 5.19 F 11.52 N 8.49

Gef. C 61.87 H 5.27 F 11.03 N 8.31

2. *Difluoroborsäure-enolester-Komplex 5*: Auf dieselbe Weise gewann man **5** (68%) vom Schmp. 210° (Zers.). — NMR (CDCl₃): s. Formel.

UV (CH₃OH): λ_{max} 409 mμ (ε = 32000).

IR (KBr): NH 3350, C=O und Amid 1500, 1530/cm.

MS: 357 ME (2%), 337 (59%), 298 (28%), 279 (20%), 278 (20%), 265 (100%).

C₁₈H₁₉N₂O₃]BF₂ (360.2) Ber. C 60.02 H 5.32 N 7.78 Gef. C 60.64 H 5.32 N 7.72

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Bordifluorid-Komplexe

1. *2-Oxo-3-äthyliden-1.2.3.4.6.7.12b-octahydro-indolo[2.3-a]chinolizin (14)*: 100 mg **13** wurden in einer Mischung von 5 ccm Äthanol, 2 ccm Methanol und 0.5 ccm Wasser bei 0° unter Rühren mit 15-20 mg *Natriumborant* reduziert. Nach 5 Min. wurde dünnschicht-

chromatographisch untersucht. Sobald die für **13** typische Eisen(III)-Reaktion verschwunden war, wurde auf Eiswasser gegossen, kurz sauer gemacht und nach Alkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Chromatographie an Kieselgel (0.15–0.3 mm) mit Äther von ebenfalls entstandenen polaren Produkten befreit, wobei 57 mg des ungesättigten Ketons **14** erhalten wurden, das mit einer auf anderem Wege dargestellten Probe identisch war⁶).

2. *9-Oxo-10-[2-acetamino-äthyl]-8-äthyliden-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]indol* (**6**): Auf dieselbe Weise gewann man aus **5** das ungesättigte Keton **6** (58%) vom Schmp. 181° (Äther). — NMR (CDCl₃): s. Formel.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 335 m μ ($\epsilon = 14900$).

IR (CHCl₃): NH 3350, 3450, ungesätt. Keton, Amid 1600, 1660, Amid II 1525/cm.

MS: M⁺ 296 ME (20%), 269 (5%), 253 (5%), 237 (100%), 225 (30%), 224 (65%), 210 (12%), 196 (18%), 194 (20%), 180 (17%), 167 (12%).

C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.4) Ber. C 72.93 H 6.80 N 9.45 Gef. C 72.83 H 6.87 N 9.37

[423/70]