

Heterocyclisierungen, XV¹⁾

Über die Reaktion von 2,3,3-Trimethylindoleninen und 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin mit Acyliso(thio)cyanaten

Lilly Capuano* und Klaus Müller

Fachbereich 14, Organische Chemie der Universität des Saarlandes, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 6. November 1974

5-Methoxy- und 5-Nitro-2,3,3-trimethylindolenin (7a, b) reagieren mit dielektrophilen Iso(thio)cyanaten zu den Pyrimido[3,4-a]indolen 14, 15. Darüber hinaus bildet 7a ein Dicarbamoylmethylenindol 16, das zum Pyrimidinylidenindol 17 cyclisiert. 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin (21) liefert mit dielektrophilen Iso(thio)cyanaten die in der vorliegenden Sättigungsstufe noch nicht beschriebenen Pyrimido[6,1-a]isochinoline 24.

Heterocyclizations, XV¹⁾

The Reaction of 2,3,3-Trimethylindolenines and 1-Methyl-3,4-dihydroisoquinoline with Acyliso(thio)cyanates

5-Methoxy- and 5-nitro-2,3,3-trimethylindolenines (7a, b) react with dielectrophilic iso(thio)cyanates to give the pyrimido[3,4-a]indoles 14, 15. Furthermore, 7a affords a dicarbamoylmethylene derivative 16, which undergoes cyclization to the pyrimidinylidene indole 17. 1-Methyl-3,4-dihydroisoquinoline (21) condenses with dielectrophilic iso(thio)cyanates to the pyrimido[6,1-a]isoquinolines 24, hitherto unknown in this stage of saturation.

Vor einiger Zeit wurde berichtet, daß 2,3,3-Trimethylindolenin und sein 7-Azaloges (1, Z = N) mit dielektrophilen Iso(thio)cyanaten RCONCX (R = C₆H₅, C₂H₅O; X = O, S) spontan über die nicht stabilen N-Carbamoylderivate 2 die C-Addukte 3 liefern; in der Hitze in Gegenwart von Triäthylamin dagegen entstehen Pyrimido[3,4-a]-indole 4, 6, die sich von 3 durch Wasser- oder Äthanoeliminierung (Reaktion I) bzw. von nicht isolierten C,N-Dicarbamoylderivaten 5 durch intramolekulare Diacylamid-Eliminierung (Reaktion II) ableiten lassen (Schema 1)^{2, 3)}.

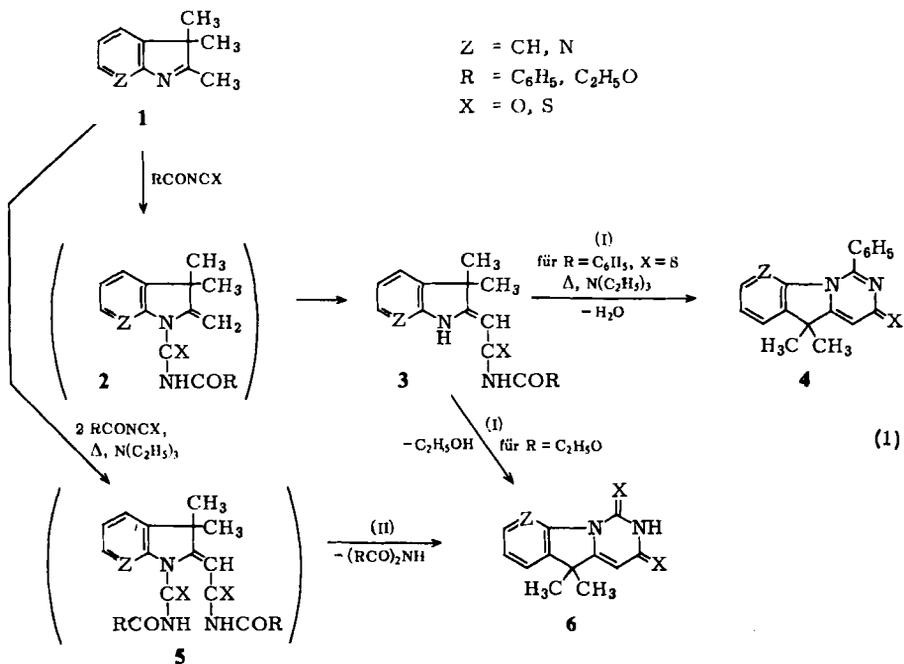
Im folgenden wurden zunächst Substituenteneffekte in 5-Stellung auf den Reaktionsverlauf von Trimethylindolenin mit dielektrophilen Isocyanaten studiert: 5-Methoxy-2,3,3-trimethylindolenin (7a) reagiert mit Benzoylisocyanat spontan zu dem 1,3-Dioxopyrimido[3,4-a]indol 14a, das möglicherweise nach Mechanismus II aus dem nicht isolierten 2:1-Addukt 9a entstanden ist. Die Konstitution von 14a ergibt sich aus dem NMR-Spektrum ((CD₃)₂SO⁴⁾, Methin-H bei τ 3.98 und NH-Signal bei -1.40, das nach

¹⁾ XIV. Mitteil.: L. Capuano, W. Lazik und R. Zander, Chem. Ber. 107, 3237 (1974).

²⁾ L. Capuano und H. J. Schrepfer, Chem. Ber. 105, 2539 (1972).

³⁾ L. Capuano, H. H. Schrepfer, K. Müller und H. Roos, Chem. Ber. 107, 929 (1974).

⁴⁾ Tetramethylsilan als innerer Standard.

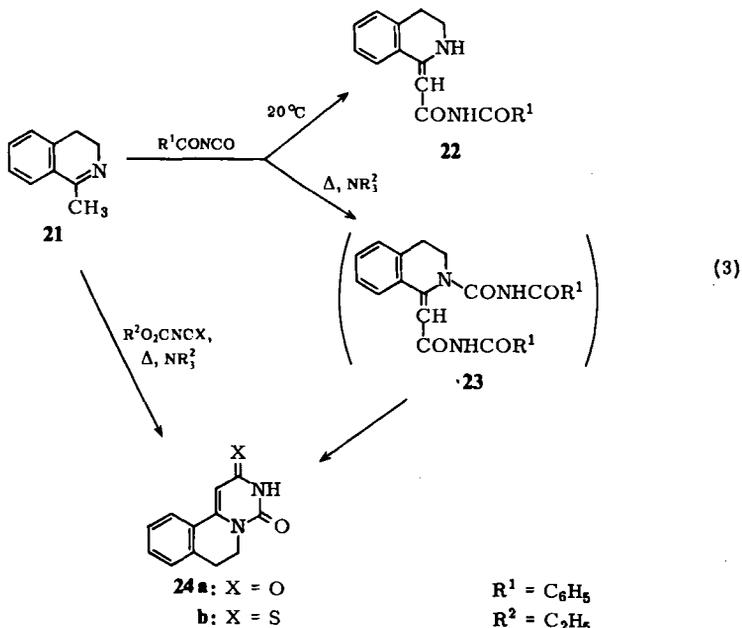


Deuterierung verschwunden ist). Unter ähnlichen Bedingungen liefert 5-Nitro-2,3,3-trimethylindolenin (**7b**) mit Benzoyliso- und -isothiocyanat nur die acyclischen C-Carbamoylderivate **10**, **11**, die im NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) neben dem Methinproton bei τ 3.78 bzw. im aromatischen Multipllett bei 1.40–2.44 zwei NH-Protonen bei -1.50 und -0.70 bzw. -3.32 und -1.06 aufweisen. Führt man die Umsetzung von **7b** mit Benzoyliso- und -isothiocyanat/Triäthylamin dagegen in der Hitze durch, so erfolgt Cyclisierung zum Dioxopyrimidoindol **14b**: dieses enthält im NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) das NH- und CH-Signal bei τ -1.70 bzw. 3.84 an ähnlicher Stelle wie **14a**. Auch **14b** könnte analog **14a** aus einem nicht isolierten 2:1-Addukt **9b** entstanden sein. Da es jedoch nicht gelang, **10** durch Erhitzen mit Benzoyliso- und -isothiocyanat/Triäthylamin in **14b** überzuführen, sollte **10** auch nicht die Vorstufe von **9b** sein. Möglicherweise entsteht vielmehr **10** durch Decarbamoylierung aus **9b** und dieses aus primär gebildetem N-Carbamoylderivat **8**^{2,5)}. Zu **14** gelangt man auch aus **7a**, **b** und Äthoxycarbonylisocyanat/Triäthylamin in der Hitze (**a**) bzw. bei 20°C (**b**): da die Ausbeuten bei Anwendung äquimolarer Mengen **7** und Isocyanat über 50% betragen, könnte in diesen Fällen die Cyclisierung über die 1:1-Addukte **13** durch Äthanol-Eliminierung erfolgt sein. Ähnlich werden aus **7a**, **b** und Äthoxycarbonylisothiocyanat/Triäthylamin in der Hitze die beiden Oxo-thioxo-pyrimidoindole **15a**, **b** erhalten, offensichtlich über die nicht isolierten Monoaddukte **12**, da sie nur eine Thioxogruppe enthalten. Ihre Konstitution ergibt sich aus den NMR-Spektren ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), ein NH- bei τ -2.80 bzw. -3.00 und ein Methinsignal bei 3.18 in tieferem Feld als bei **14**: frühere Ergebnisse^{2,3)} sowie auch der Vergleich zwischen **10** und **11** zeigen in der Regel eine Verschiebung des =CH-CS-Signals nach niedrigerem Feld im Vergleich zu =CH-CO in analogen

⁵⁾ Vgl. R. Richter, Chem. Ber. **105**, 82 (1972).

Systemen. Aus diesem Grund wurde für **15** die 1-Oxo-3-thioxo- der isomeren 3-Oxo-1-thioxostruktur **19** vorgezogen. Bei der Umsetzung von **7a** mit überschüssigem Äthoxycarbonylisocyanat und Triäthylamin bei Raumtemperatur gelang es sogar, ein stabiles 2:1-Addukt zu gewinnen, das jedoch nicht das *C,N*-Dicarbamoylderivat **18** sein kann, da es im NMR-Spektrum (CDCl_3) kein CH-Proton um τ 3.80, dagegen aber ein Ein- und ein Zweiprotonensignal bei -2.00 bzw. 1.38 aufweist; diese sind nach Deuterierung verschwunden und könnten den drei NH-Gruppen eines *C,C*-Dicarbamoylmethylenenderivats **16** entsprechen. Die Bildung von **16** aus **7a** läßt sich durch die Aktivierung der Methylen-gruppe durch den Methoxylsubstituenten erklären. Analog **16** ist auch das auf Grund von Integrationsschwierigkeiten ursprünglich als *C,N*-Dicarbamoylderivat formulierte 2:1-Addukt von 1,1,2-Trimethyl-1*H*-benz[*e*]indol*) mit Äthoxycarbonylisocyanat³⁾ als 2-[Bis-(äthoxycarbamoyl)methylen]-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-benz[*e*]indol (**20**) zu berichtigen. Beim Versuch der thermischen Decarbamoylierung von **16** zu **9a** erfolgte statt dessen formale Abspaltung von Kohlensäure-diäthylester: das gebildete Produkt enthält im NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) aromatische Protonen bei τ 1.90–2.10 und 2.80–3.24 und CH_3 bei 8.40 und 6.20 im Flächenverhältnis 1 : 2 : 6 : 3; außerdem drei breitere NH-Signale bei -1.72 ; 2.16 und 2.44, die nach Deuterierung verschwunden sind. Auf Grund dieser Daten wurde der neuen Verbindung die Pyrimidylidenindol-Struktur **17** zugeordnet (Formelschema 2).

In Analogie zu den Trimethylindoleninen wurde auch die Reaktion von 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin (**21**) mit dielektrophilen Iso(thio)cyanaten durchgeführt⁵⁾. **21** liefert mit Äthoxycarbonylisocyanat und Triäthylamin in der Hitze die bisher noch nicht beschriebenen 2,4-Dioxo- bzw. 4-Oxo-2-thioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrimido[6,1-*a*]iso-



*) Eine kürzlich durchgeführte Röntgenstrukturanalyse ergibt für dieses angulare Ringanordnung (L. Capuano, K. Müller und E. Wilhelm, in Vorbereitung).

chinoline (**24a**, **b**). Ihre Struktur wird im NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) durch ein Methin- und NH-Signal bei τ 3.74 und -1.42 bzw. 3.07 und -2.74 begründet. Für **24b** zumindest ist aus ähnlichen Erwägungen wie für **15a**, **b** die Bildung aus einem 1:1-Addukt als Zwischenstufe wahrscheinlich. Zu **24a** gelangt man auch aus **21** und überschüssigem Benzoylisocyanat/Triäthylamin in der Hitze; in der Kälte ohne Katalysator dagegen wird lediglich das C-Carbamoylderivat **22** erhalten, charakterisiert im NMR-Spektrum (CDCl_3) durch ein Methin-H bei τ 3.06 und zwei NH-Signale bei -0.30 und 1.06: diese sind nach Deuterierung verschwunden. Da **22** selbst nach längerem Erhitzen mit Triäthylamin unverändert bleibt, erfolgt die Bildung von **24a** aus **21** und Benzoylisocyanat möglicherweise nicht über diese Zwischenstufe sondern analog **14** über ein C,N-Dicarbamoylderivat **23** (Formelschema 3).

Tab. Die wichtigsten NMR-Daten der Reaktionsprodukte von 5-substituierten 2,3,3-Trimethylindoleninen und des 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolins mit dielektrophilen Iso(thio)cyanaten (τ -Werte^{a)})

Nr.	aromat. H	Methin-H	CH ₂	CH ₃	NH
10	1.56–2.60	3.78	–	8.56	–1.50; –0.70
11	1.40–2.44 enthält Methin-H	–	–	8.50	–1.06; –3.32
14a	1.84–3.18	3.98	–	8.50; 6.18	–1.40
14b	1.34–1.68	3.84	–	8.40	–1.70
15a	1.88–3.14	3.18	–	8.50; 6.18	–2.80
15b	1.34–1.68	3.18	–	8.40	–3.00
16	3.02–3.34	–	5.80 (q)	6.18; 8.40; 8.72 (t)	–2.00; 1.38
17	1.90–2.10 (1H); 2.80–3.24 (2H)	–	–	8.40; 6.20	–1.72; 2.16; 2.44
20	1.75–2.66	–	5.80 (q)	8.76 (t); 8.20	–0.14; –2.08
22	1.72–2.90	3.06	6.60; 7.04 ^{b)}	–	–0.30; 1.06
24a	1.88–2.76	3.74	6.00; 7.00 ^{b)}	–	–1.42
24b	1.76–2.82	3.07	6.00; 7.00 ^{b)}	–	–2.74

^{a)} **16** und **22a** in CDCl_3 ; alle anderen in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$; Tetramethylsilan als innerer Standard.

^{b)} AB-Muster.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*⁶⁾, die Molekülmassen mit einem Massenspektrometer Varian MAT 311, die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

7-Methoxy-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrimido[3,4-a]indol (**14a**)

a) Zu 500 mg 5-Methoxy-2,3,3-trimethyl-3H-indol (**7a**) in 15 ml Benzol wurden unter Rühren 0.8 ml Benzoylisocyanat gegeben. Nach 1 d hatten sich 400 mg (58%) **14a** ausgeschieden: blaßgelbe Kristalle, die bis 260°C nicht schmelzen (aus Essigester).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (258.3) Ber. C 65.10 H 5.46 N 10.85

Gef. C 64.8 H 5.45 N 10.5 Mol.-Masse 258

⁶⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

b) 500 mg **7a** in 10 ml Benzol wurden mit 0.35 ml Äthoxycarbonylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin 2 h gekocht. Nach Erkalten wurden 400 mg (58%) **14a** abgesaugt, IR-identisch mit dem oben beschriebenen.

7-Methoxy-5,5-dimethyl-1-oxo-3-thioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrimido[3,4-a]indol (15a): 500 mg **7a** in 15 ml Toluol wurden mit 0.35 ml Äthoxycarbonylisothiocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin 1 d gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb ein dickflüssiger Rückstand, aus dem sich nach Verreiben mit 3 ml Methanol 350 mg (40%) **15a** ausschieden. Aus Äthanol goldgelbe Kristalle, die bis 260°C nicht schmelzen.

$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (274.3) Ber. C 61.31 H 5.15 N 10.21

Gef. C 60.9 H 5.21 N 9.8 Mol.-Masse 274

2-[Bis(äthoxycarbonylcarbamoyl)methylen]-5-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydroindol (16): 1.0 g **7a** in 15 ml Methylenchlorid wurden unter Rühren mit 1.4 ml Äthoxycarbonylisocyanat versetzt. Nach 3 h hatten sich 2.2 g (quantitat.) Kristalle ausgeschieden, die nach Absaugen und Umkristallisieren aus Essigester um 150°C sintern und um 220°C unscharf schmelzen; die Schmelze erstarrt bei längerem Erhitzen auf 220–240°C.

$C_{20}H_{25}N_3O_7$ (419.4) Ber. C 57.27 H 6.01 N 10.02

Gef. C 57.5 H 5.96 N 9.7 Mol.-Masse 419

5-Methoxy-3,3-dimethyl-2-(2,4,6-trioxoperhydro-5-pyrimidinyliden)-2,3-dihydroindol (17): 500 mg **16** wurden in 15 ml Dimethylformamid 12 h gekocht. Die trübe Lösung wurde bei 80°C/14 Torr auf $\frac{1}{4}$ des Vol. eingengt. Nach Erkalten wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen. Ausb. 350 mg (97%), die bis 260°C nicht schmelzen (aus Dimethylformamid).

$C_{15}H_{15}N_3O_4$ (301.3) Ber. C 59.79 H 5.02 N 13.95

Gef. C 60.0 H 5.07 N 13.6 Mol.-Masse 301

2-Benzoylcarbamoylmethylen-3,3-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydroindol (10): 1.0 g 2,3,3-Trimethyl-5-nitro-3H-indol (**7b**) in 20 ml Äther wurden unter Rühren mit 1.4 ml Benzoylisocyanat versetzt. Die Reaktion setzte momentan unter Bildung eines Niederschlags ein. Nach 12 h wurden 1.4 g (81%) **10** abgesaugt. Aus Acetonitril hellgelbe Kristalle vom Schmp. 225°C (unscharf unter Verfärbung).

$C_{19}H_{17}N_3O_4$ (351.4) Ber. C 64.95 H 4.88 N 11.96

Gef. C 64.9 H 4.75 N 12.3 Mol.-Masse 351

5,5-Dimethyl-7-nitro-1,3-dioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrimido[3,4-a]indol (14b)

a) 500 mg **7b** in 15 ml Benzol wurden mit 0.75 ml Benzoylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin 12 h gekocht. Nach Erkalten wurden 300 mg (44%) blaßgelbe Kristalle abgesaugt, die bis 260°C nicht schmelzen (aus Essigester).

$C_{13}H_{11}N_3O_4$ (273.2) Ber. C 57.14 H 4.06 N 15.38

Gef. C 57.20 H 4.02 N 15.3 Mol.-Masse 273

b) Zu 500 mg **7b** in 10 ml Methylenchlorid wurden unter Rühren 0.3 ml Äthoxycarbonylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin gegeben. Nach 12 h hatten sich 450 mg (66%) **14b** abgeschieden, IR-identisch mit dem oben beschriebenen.

2-Benzoylthiocarbamoylmethylen-3,3-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydroindol (11): Zu 500 mg **7b** in 10 ml Benzol wurden unter Rühren 0.45 ml Benzoylisothiocyanat gegeben. Nach 12 h wurde die dunkle Lösung i. Vak. auf 5 ml eingengt und mit 75 ml Petroläther versetzt. Am nächsten Tag hatten sich in Harz gebettete Kristalle abgeschieden, die nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit mit 3 ml Methanol verrieben, abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurden. Ausb. 250 mg (27%) hellbraune Kristalle vom Schmp. 219°C (aus Methanol).

$C_{19}H_{17}N_3O_3S$ (367.4) Ber. C 62.12 H 4.66 N 11.44

Gef. C 61.8 H 4.71 N 11.2 Mol.-Masse 367

*5,5-Dimethyl-7-nitro-1-oxo-3-thioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrimido[3,4-*a*]indol (15b)*: 500 mg **7b** in 15 ml Toluol wurden mit 0.35 ml Äthoxycarbonylisothiocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin 12 h gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der harzige Rückstand mit 6 ml Methanol verrieben, wobei sich 300 mg (42%) **15b** ausschieden. Nach Absaugen, Waschen mit Methanol und Umkristallisieren aus Acetonitril gelbe Kristalle, die bis 260°C nicht schmelzen.

$C_{13}H_{11}N_3O_3S$ (289.2) Ber. C 53.98 H 3.83 N 14.53

Gef. C 53.6 H 3.82 N 14.5 Mol.-Masse 289

1-Benzoylcarbamoylemthylen-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (22): Zu 500 mg 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin (**21**) in 15 ml Äther wurden unter Rühren 0.5 ml Benzoylisocyanat gegeben. Die Kristallausscheidung setzte nahezu momentan ein. Nach 3 h wurden 700 mg (70%) Niederschlag abgesaugt. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 186°C (aus Essigester).

$C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292.3) Ber. C 73.95 H 5.52 N 9.58

Gef. C 73.6 H 5.31 N 9.4 Mol.-Masse 292

*2,4-Dioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin (24a)*

a) 500 mg **21** in 10 ml Benzol wurden mit 1 ml Benzoylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin 12 h gekocht. Nach Erkalten wurden 400 mg (54%) **24a** abgesaugt, die nach Waschen mit Benzol und Umkristallisieren aus Acetonitril bis 260°C nicht schmelzen.

$C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214.2) Ber. C 67.28 H 4.71 N 13.08

Gef. C 67.3 H 4.83 N 13.1 Mol.-Masse 214

b) 1.0 g **21** in 15 ml Benzol wurden mit 0.7 ml Äthoxycarbonylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin 12 h gekocht. Es hatten sich dann 800 mg (54%) Kristalle ausgeschieden, IR-identisch mit **24a**.

*4-Oxo-2-thioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin (24b)*: 1.0 g **21** wurden in 15 ml Dimethylformamid mit 1 ml Äthoxycarbonylisothiocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin 12 h gekocht. Die dunkelbraune Lösung wurde bei 100°C/14 Torr weitgehend eingedampft und der schlammige Rückstand mit 1 ml Methanol verrieben. Nach 1 d wurden 400 mg (26%) Niederschlag abgesaugt. Hellbraune Kristalle, die bis 260°C nicht schmelzen (aus Acetonitril).

$C_{12}H_{10}N_2OS$ (230.2) Ber. C 62.60 H 4.38 N 12.17

Gef. C 62.42 H 4.37 N 11.87 Mol.-Masse 230

[452/74]