

Beiträge zur Chemie des Indols, IX¹⁾

Synthesen in der β -Carbolinreihe, I

Eine neue Darstellung von Canthin-6-on sowie Synthesen einiger Indolo[2,3-*a*]chinolizine

Rudolf Oehl, Günther Lenzer²⁾ und Peter Rosenmund*

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.,
D-6000 Frankfurt a. M. 50, Laboratorium Niederursel, Niederurseler Hang

Eingegangen am 1. Juli 1975

Aus Cumalinsäure-methylester und Tryptamin werden über **4a** die Verbindungen **6**, **7** und **8a** erhalten. **2** ergibt mit salpetriger Säure zu 15% Canthin-6-on (**3**).

Contributions to the Chemistry of Indole, IX¹⁾

Syntheses in the β -Carboline Series, I

A New Synthesis of Canthin-6-one and Syntheses of Some Indolo[2,3-*a*]quinolizines

From methyl cumalate and tryptamine the compounds **6**, **7**, and **8a** are synthesized via **4a**. **2** reacts with nitrous acid to give canthin-6-one (**3**) in a 15 per cent yield.

Uns interessierte im Hinblick auf weitere Synthesen die Verwendung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen aus der Indolo[2,3-*a*]chinolizin-Reihe. **1**, über das zwei Arbeitskreise mit differierenden Daten³⁾ berichteten, konnte mit P_2O_5 in Dimethylformamid in guter Ausbeute zu **2** dehydratisiert werden (andere Dehydratisierungsmethoden waren unbefriedigend). Hierbei bildet sich durch Autoxidation stets etwas **6** mit, das nahezu quantitativ aus **2** mittels $SOCl_2$ in CH_2Cl_2 (Dimethylformamid, welches bei einer analogen Dehydrierung⁴⁾ eingesetzt wurde, führt zu völliger Verharzung) dargestellt werden kann. Eine weitere Synthese von **6**, allerdings in sehr geringer Ausbeute, verläuft über **4a**, das aus Cumalinsäure-methylester und Tryptamin analog nach einer Vorschrift von *v. Pechmann*⁵⁾ leicht zugänglich ist. **4a** wird hierbei mit konz. Salzsäure behandelt, wobei über

¹⁾ VIII. Mitteil.: P. Rosenmund, G. Mayer und I. Hansal, Chem. Ber. 108, 3538 (1975).

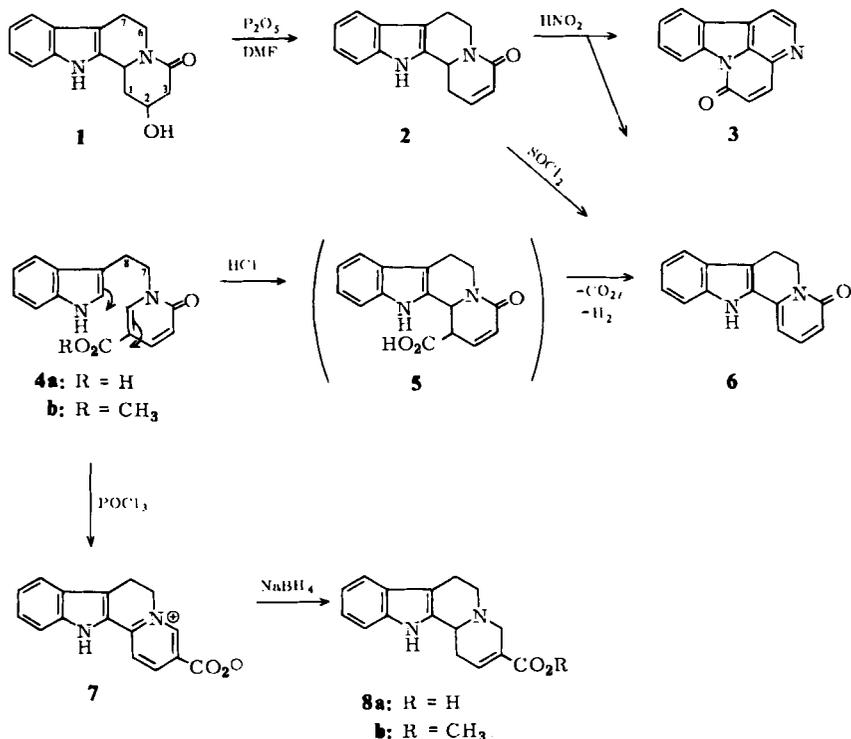
²⁾ Aus der Diplomarbeit G. Lenzer, Univ. Frankfurt a. M. 1975.

³⁾ F. V. Brutcher, W. D. Vanderwerff und B. Dreikorn, J. Org. Chem. 37 (2), 297 (1972), geben an: Schmp. 144–146°C (Zers.) aus $\dot{A}tOH/H_2O$, kein Kristallwasser (Analyse). H. Rischke, J. D. Wilcock und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 106, 3106 (1973), geben an: Schmp. ab 180°C (Zers.). Analyse mit Kristallwasser (aus Aceton!). Eigene Befunde siehe Exp. Teil.

⁴⁾ Vgl. M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz und E. Winterfeldt, Chem. Ber. 105, 2126 (1972). Ein Mechanismus für die mittels $SOCl_2$ erfolgte Dehydrierung wird nach G. Büchi und G. Lukas, J. Amer. Chem. Soc. 86, 5654 (1964), vorgeschlagen, wonach sich intermediär SO bildet.

⁵⁾ H. v. Pechmann, Ber. Deut. Chem. Ges. 17, 2384 (1884).

eine Michael-Addition⁶⁾, vermutlich über die Zwischenstufe **5**, mit anschließender Decarboxylierung und Dehydrierung **6** entsteht, das durch sein langwelliges UV-Spektrum leicht zu identifizieren und als Neutralstoff von den sauren Edukten gut abtrennbar ist. Behandelt man **2** dagegen mit nitrosen Gasen⁷⁾, so isoliert man nach einigen Tagen bei Raumtemperatur ca. 15% an dem antibiotisch wirksamen Canthin-6-on (**3**)⁸⁾, dessen Bildung aus **2** in Einzelheiten nicht geklärt ist. **6**, welches in geringer Menge mitentsteht, scheint kein Zwischenprodukt dieser Reaktionskette zu sein, die unter CO₂-Verlust abläuft.



Aus **4a** bildet sich mit POCl₃ glatt über eine Bischler-Napieralski-Reaktion das gelbe Betain **7**, welches ebenfalls leicht mit Natriumborant in heißem Wasser zu **8a** reduziert wird. In **2** und **8a** stehen nunmehr zwei neue bifunktionelle Indolo[2,3-*a*]chinolizine zur Verfügung, über deren weitere Umsetzungen zu gegebener Zeit berichtet wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir herzlich für entscheidende Förderung, den Farbwerken Hoechst AG, hier den Herren Dr. Lömker und Dr. Rehling, für Aufnahme der Massenspektren. L. dankt der Hermann-Schlosser-Stiftung für ein Stipendium.

⁶⁾ Vgl. E. Winterfeldt, Chem. Ber. 97, 2463 (1964); E. Winterfeldt, H. Radunz und P. Strehlke, ebenda 99, 3750 (1966).

⁷⁾ Vgl. T. K. Liao, W. H. Nyberg und C. C. Cheng, J. Heterocycl. Chem. 8 (3), 373 (1971).

⁸⁾ Weitere Synthesen von **3**: H. J. Rosenkranz, G. Batyos und H. Schmid, Liebigs Ann. Chem. 691, 159 (1966); L. A. Mitscher, M. Shipchandler, H. D. H. Showalter und M. S. Bathala, Heterocycles 3, 1, 7 (1975).

Experimenteller Teil

Folgende Geräte fanden Verwendung: UV: Beckman DB, IR: Perkin-Elmer 521, MS: AEI MS 9 und MS 12, ¹H-NMR: Varian A 60 und HA 100. — Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert. Für die Absorptionschromatographie wurden verwendet: Kieselgel Woelm 70–230 mesh; präparative Schichtchromatographie: Kieselgel Merck PF₂₅₄ + 366; DC: Woelm Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (5 × 20).

1. Das nach dem Verfahren von Winterfeldt³⁾ dargestellte **1** wird sowohl aus Äthanol/Wasser wie auch aus Aceton kristallisiert. Von beiden Proben wurden die Schmp. bestimmt und nach Trocknen (12 h, 50°C/12 Torr) Analysen angefertigt.

Aus Äthanol/Wasser: Schmp. 138–146°C, ab 150°C erneute Kristallisation und Schmp. 252–253°C.

C₁₅H₁₆N₂O₂ · H₂O (273.3) Ber. C 65.68 H 6.61 N 10.21 Gef. C 65.87 H 6.50 N 10.15

Aus Aceton: Schmp. 252–253°C.

C₁₅H₁₆N₂O₂ (255.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.22 H 6.27 N 10.96

2. 4-Oxo-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin (**2**): 1.4 g **1** werden in 8 ml absol. Dimethylformamid gelöst. Dazu werden 8 ml einer Lösung von P₂O₅ in Dimethylformamid (8 g P₂O₅ werden rasch zu 50 ml absol. DMF gegeben. Durch Rühren und weiteres Hinzufügen von 50 ml DMF geht beim Erwärmen bis max. 130°C das P₂O₅ in Lösung, die Lösung färbt sich hellbraun) zugegeben. Man erwärmt 1 h auf 70°C. Nach dem Abkühlen werden 80 ml Wasser und 20 ml 2 N NaOH zugefügt und die alkalische Mischung 5 mal mit je 60 ml Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wird nach Waschen mit wenig Wasser und Trocknen (Na₂SO₄) i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Aceton/Wasser kristallisiert. Ausb. 1 g (77%) (Schmp. 233°C). Durch präparative Schichtchromatographie läßt sich **2** von begleitendem Pyridon **6** befreien. Die Platten werden nacheinander mit Essigester und Essigester/Aceton (1 : 5) entwickelt. **2**: Schmp. 233°C. R_F-Werte (Aceton/Essigester, 5 : 1): 1 0.23, 2 0.57, 6 0.38.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 224 nm (4.55), 272 (3.91), 290 (3.80), 280 (Schulter); λ_{min} 245 (3.73), 288 (3.78). — IR (KBr): 3280 (9), 1650 (C=O) (8), 1595 cm⁻¹ (C=C) (9). — ¹H-NMR (DMSO/CDCl₃ – HMDSO, 100 MHz): Indol-NH δ = 10.72 ppm, 3-H 5.82 (dd, J_{2,3} = 10 Hz, J_{1,3} ≈ 2.5 Hz), 6-H 4.75 (m). — MS (MS 9, 70 eV, 250°C): m/e = 238 (100%), 237 (38), 223 (10), 194 (10), 181 (7), 180 (15), 171 (9), 170 (60), 169 (78), 168 (14), 167 (12), 156 (5), 154 (5), 144 (7), 143 (12), 142 (10), 130 (7), 119 (5), 115 (12).

C₁₅H₁₄N₂O (238.3) Ber. C 75.61 H 5.92 N 11.76 Gef. C 75.66 H 5.80 N 11.97

3. 4-Oxo-4,6,7,12-tetrahydroindolo[2,3-a]chinolizin (**6**)

a) Durch langsame Dehydrierung von **2** durch Luftsauerstoff in Lösung.

b) Zu einer Lösung von 160 mg **2** in 50 ml Methylenchlorid werden unter Rückfluß 1.5 ml frisch dest. Thionylchlorid, gelöst in 5 ml Methylenchlorid langsam getropft. Man erhitzt weitere 30 min und läßt den verschlossenen Ansatz mehrere Stunden bei –20°C abkühlen. Das kristallin abgeschiedene **6** wird aus Methanol umgelöst. Ausb. 125 mg (80%), Schmp. 292°C. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge lassen sich weitere 28 mg **6** erhalten.

c) 1 g **4a** wird mit 50 ml konz. Salzsäure bzw. 50 ml mit wasserfreiem Na-Acetat gesättigtem Eisessig übergossen und 2 d unter Rückfluß gekocht. Nach weitgehender Entfernung der Lösungsmittel (Vak.) wird der Rückstand mit 2 N NaOH alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der hierbei gewonnene Anteil wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt und liefert **6** in Ausbeuten um 10–15 mg (<2%). R_F-Wert **6**: 0.16 (Essigester).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 254 nm (3.91), 260 (3.94), 275 (3.77), 300 (3.56), 370 (4.39), 390 (4.33); λ_{min} = 248 (3.88), 257 (3.90), 270 (3.74), 298 (3.54), 307 (3.49), 383 (4.30). — IR (KBr): 3140

(Indol-NH) (6), 1640 cm^{-1} (Amid-C=O) (8). — $^1\text{H-NMR}$ (DMSO/ CDCl_3 – HMDSO, 100 MHz): Indol-NH $\delta = 11.4$ ppm, 1-H 6.56 (d, $J = 7$ Hz), 3-H 6.24 (d, $J = 9$ Hz), 6-H (2H) 4.23 (t, $J = 6$ Hz), 7-H (2H) 2.96 (t, $J = 6$ Hz). — MS (MS 9, 70 eV, 300°C): $m/e = 236$ (74%), 235 (100), 234 (6), 207 (15), 206 (14), 205 (8), 118 (6), 117.5 (5), 103.5 (6), 103 (15).

Analyse nach Sublimation (120°C/10 $^{-3}$ Torr):

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (236.3) Ber. C 76.25 H 5.12 N 11.86 Gef. C 76.14 H 5.04 N 11.83

4. *Canthin-6-on* (3): 100 mg **2** werden unter leichtem Erwärmen in 1 ml Eisessig gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 1 g NaNO_2 in 1.6 ml Wasser versetzt. Man rührt 3 d im verschlossenen Gefäß bei Raumtemp., bis sich durch DC-Kontrolle kein 2 mehr nachweisen läßt. Nach Zugabe von 2 N NaOH bis zur alkalischen Reaktion wird 5 mal mit je 40 ml Methylenchlorid extrahiert, welches nach Waschen mit Wasser und Trocknen (Na_2SO_4) 70 mg Rohprodukt hinterläßt, das durch präparative Schichtchromatographie aufgetrennt wird (2 \times Essigester). Als Nebenprodukt bildet sich etwas **6**, welches unter den Reaktionsbedingungen kein **3** ergibt.

R_F -Werte **3** 0.33, **6** 0.16, **2** 0.25. Ausb.: **3** 14 mg, **6** 5 mg. **3** wird zur vollständigen Reinigung i. Hochvak. sublimiert (100°C, 10 $^{-3}$ Torr). Schmp. 160–161°C (Lit. 160–161°C, 161–161.5°C⁹⁾).

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.07), 260 (4.05), 268 (4.03), 300 (3.87), 347 (3.89), 362 (4.09), 380 (4.05); (Dioxan): 261 (4.04), 270 (4.03), 292 (3.87), 299 (3.88), 348 (3.89), 364 (4.12), 382 (4.09). — IR (KBr): Stimmt fast völlig überein mit IR (Mineralöl) aus Lit.⁹⁾. — MS (MS 9, 70 eV, 230°C): $m/e = 221$ (18%), 220 (100), 193 (8), 192 (50), 191 (5), 166 (5), 165 (6), 164 (8), 139 (8), 110 (8), 97 (6), 96 (10), 82.5 (7).

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (220.2) Ber. C 76.35 H 3.66 N 12.72 Gef. C 76.32 H 3.45 N 12.94

5. 1-[2-(3-Indolyl)äthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2(1H)-on (4a): Die Lösungen von 1.4 g Tryptamin in 4 ml Methanol und von 1.6 g Cumalinsäure-methylester⁵⁾ in 8 ml Methanol werden vereinigt und sofort anschließend mit 12 ml wäßriger 2 N NaOH versetzt. Auf dem siedenden Wasserbad destilliert man 12 ml Lösungsmittel ab und extrahiert die alkoholische Lösung nach dem Abkühlen zur Entfernung von Nebenprodukten mit Äther. Die wäßrige Phase wird alsdann vorsichtig mit 2 N HCl bis auf pH 3 angesäuert, wobei **4a** kristallisiert und nach mehrstündigem Stehenlassen bei ca. +5°C abgesaugt wird. Das Produkt wird mit eiskaltem Methanol digeriert und aus dem gleichen Lösungsmittel umgelöst. Ausb. 2.02 g (82%), Schmp. 261–262°C.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 221 nm (4.53), 260 (4.22), 290 (3.95); λ_{min} 235 (3.83), 287 (3.94), entspricht weitgehend der Superposition von Indol- und 6-Hydroxynicotinsäure-Absorption. — IR (KBr): Indol-NH 3320, Pyridon-C=O 1660 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / DMSO – HMDSO, 100 MHz): N–H $\delta = 10.4$ ppm, Indol- α -H 6.87, Pyridon-2-H 7.85 (d, $J_{2,4} = 2$ Hz), Pyridon-4-H 7.65 (dd, $J_{4,5} = 10$ Hz, $J_{2,4} = 2$ Hz), Pyridon-5-H 6.35 (d, $J_{4,5} = 10$ Hz), 7-H (2H) 4.1 (t, $J = 6$ Hz), 8-H 3.0 (t, $J = 6$ Hz).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (282.3) Ber. C 68.07 H 5.00 N 9.92 Gef. C 68.03 H 5.19 N 9.73

6. 1-[2-(3-Indolyl)äthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2(1H)-on-methylester (4b): 1 g **4a** wird mit 50 ml absol., mit HCl gesättigtem Methanol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit und nach weiteren 3 h werden jeweils 30 ml mit HCl gesättigtes Methanol zugegeben und weitere 8 h erhitzt, wonach die Lösung i. Vak. eingengt wird. Man stellt mit NaOH schwach alkalisch und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Ester läßt sich aus wenig Methylenchlorid durch tropfenweise Zugabe von Petroläther kristallisieren. Ausb. 960 mg (95%), Schmp. 122°C.

UV (Methanol): Identisch mit **4a**. — IR (KBr): 1710 cm^{-1} (Ester-C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 – HMDSO, 100 MHz): Ester-Methyl $\delta = 3.6$ ppm (s). — MS (MS 12, 14 eV, 150°C): $m/e = 296$ (3.7%), 265 (1), 144 (21), 143 (100), 130 (3.3), metastabiler Peak 69.5.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (296.3) Ber. C 68.91 H 5.44 N 9.45 Gef. C 68.75 H 5.54 N 9.57

⁹⁾ J. Holubek und O. Strouf, Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids, Vol. V, S. 616, Heyden & Sons Ltd., London 1970.

