

Reaktionen mit Aziridinen, 52<sup>1)</sup>

# Tryptamin-Verbindungen mit Seitenkettensubstitution aus Indolylithium und aktivierten Aziridinen

Andreas Onistschenko und Helmut Stamm\*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 6. Juli 1989

Key Words: Nucleophilic ring opening / Regioselectivity / Ambident nucleophiles / Aziridines / Tryptamine

## Reactions with Aziridines, 52<sup>1)</sup>. — Branched-Chain Tryptamine Compounds from Indolylithium and Activated Aziridines

Reaction of indolylithium **1** with activated aziridines **2** in toluene provides the tryptamines **3** or **4** in good yields.

Der Aufbau des Tryptamingerüsts aus Indol und einem Aziridin ist nur einmal in der Literatur beschrieben<sup>2)</sup>. Danach entstehen 46% Tryptamin aus Aziridin und Indolylmagnesiumbromid in siedendem Xylol. Ein solcher Zugang zu Tryptamin-Verbindungen sollte mit aktivierten Aziridinen **2** und Indolyl-Anion unter erheblich milderen Bedingungen möglich sein. Dies könnte auch mit C-substituierten Aziridinen gelingen, obwohl sich dabei das durch die bekannte Anion-Ambidenz<sup>3)</sup> des Indols bedingte Regioselektivitätsproblem verdoppelt, wenn der Aziridinring ebenfalls zwei verschiedene Reaktionsstellen anbietet. Man muß also beim Aziridin **2a** mit zwei Produkten (**3a**, **5a**) rechnen und bei den Aziridinen **2b–e** mit vier isomeren Produkten (**3–6**). Wie Tab. 1 zeigt, läßt sich die Anion-Ambidenz durch das Lösungsmittel (Versuche 1–3) und die Regioselektivität der Aziridin-Ringöffnung durch den Aktivierungsrest X steuern oder doch stark beeinflussen (Versuche 3 und 5). Das erstere ist wohl der Kation-Solvatisierung in THF zuzuschreiben und der festen Koordination des Indol-Stickstoffs an das Kation in Toluol. Eine unterschiedliche Qualität<sup>4,7)</sup> der Aktivierung (Sulfonyl stärker als Acyl) von **2** zeigt sich im Vergleich

Tab. 1. Umsetzungen von Indolylithium **1** mit aktivierten Aziridinen **2** bei Raumtemp.

Versuch	Edukt	Solvens/Methode <sup>a)</sup>	Zeit	Ausb. an Produkten <sup>b)</sup>
1	<b>2a</b>	Toluol/B	1 d	58% <b>3a</b> , 5% <b>5a</b>
2	<b>2b</b>	THF/A	1 d	98% <b>5b</b>
3	<b>2b</b>	Toluol/B	1 d	(16%) <b>3b</b> , (44%) <b>4b</b> , 29% <b>5b</b>
4	<b>2c</b>	THF/A	7 d	— <sup>c)</sup>
5	<b>2c</b>	Toluol/B	7 d	80% <b>4c</b>
6	<b>2d</b>	Toluol/B	7 d	— <sup>c)</sup>
7	<b>2e</b>	Toluol/B	5 d	62% <b>4e</b>

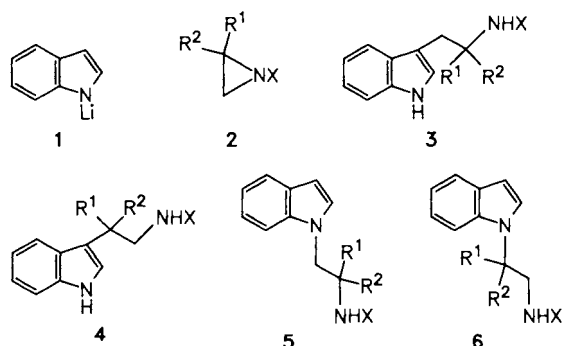
<sup>a)</sup> Siehe Experimenteller Teil. — <sup>b)</sup> Ausbeuten in Klammern laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse des Isomerengemisches. — <sup>c)</sup> Keine Umsetzung.

der Versuche 2 und 4. Das Ausbleiben jeglicher Reaktion mit **2c** in Versuch 4 (Li<sup>+</sup>-Solvatisierung durch THF) legt nahe, die anomale Öffnung von **2c** in Versuch 5 (Toluol) auf eine zusätzliche Aktivierung<sup>7)</sup> von **2c** zurückzuführen, indem eine Lithium-Spezies mit dem Carbonyl-Sauerstoff von **2c** eine Koordination eingeht (vgl. Lit.<sup>5)</sup>). Die mangelnde Reaktivität von **2d** unter gleichen Bedingungen (Versuch 6) läßt sich dann zwanglos mit einer sterischen Hinderung dieser Koordination erklären. — In keinem Versuch wurde ein Produkt **6** entdeckt, was aber vielleicht nur eine Frage der Nachweisgrenze ist und nicht ohne weiteres verallgemeinert werden darf.

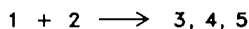
## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS intern): Bruker WM 250. — IR (KBr): Perkin-Elmer 283. — Säulenchromatographie (3 cm × 60 cm, Dichlormethan): Kieselgel 60 der Korngröße 0.063–0.2 mm (Merck).

**Allgemeine Methode (vgl. Tab. 1):** Die Umsetzungen wurden mit trockenen Lösungsmitteln bei ständigem Rühren unter N<sub>2</sub> durchgeführt. Bei –70°C wurden zur Lösung von 1.17 g (10 mmol) Indol in 40 ml Lösungsmittel (Methode A: THF; Methode B: Diethylether) 8 mmol Butyllithium (Hexanlösung) gegeben. Dann wurde auf Raumtemp. erwärmt. Bei Methode A wurde eine Lösung von 5 mmol **2** in 20 ml THF zugefügt. Bei Methode B wurde nach Zugabe von 40 ml Toluol der Ether abdestilliert und nach Abkühlen auf Raumtemp. eine Lösung von 5 mmol **2** in 20 ml Toluol zugegeben. Bei beiden Methoden wurde nach der angegebenen Zeit mit ca. 300 ml Ethylacetat verdünnt, einmal mit 1 N HCl und zweimal mit Wasser gewaschen. Der nach Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rückstand wurde chromatographiert, wobei zuerst überschüssiges Indol eluiert wurde. Sofern nicht anders angegeben



2–6	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
a	H	H	Tos
b	Me	Me	Tos
c	Me	Me	COPh
d	Me	Me	COCMe <sub>3</sub>
e	Ph	H	Mes



sind bei jedem Versuch die Produkte in der Reihenfolge aufgeführt, wie sie eluiert wurden.

**Versuch 1.** — *N*-[2-(1*H*-Indol-1-yl)ethyl]-*p*-toluolsulfonamid (**5a**): Ausb. 75 mg (5%); Schmp. 98°C. — IR: 3300 cm<sup>-1</sup> (NH), 1325 (SO<sub>2</sub>), 1162 (SO<sub>2</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.38 (s, 3H, Me), 3.23–3.30 (m, 2H, NCCH<sub>2</sub>), 4.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 6.46 (m<sub>c</sub>, 1H, NC=CH), 6.54 (m<sub>c</sub>, 1H, NCH=C), 7.00–7.66 (m, 8 arom. H).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (314.4) Ber. C 64.94 H 5.77 N 8.91  
Gef. C 65.03 H 5.89 N 9.18

*N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-*p*-toluolsulfonamid (**3a**): Ausb. 910 mg (58%); Schmp. 116°C. — IR: 3415 cm<sup>-1</sup> (NH), 3295 (NH), 1322 (SO<sub>2</sub>), 1157 (CO<sub>2</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.34 (s, 3H, Me), 2.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, NCCH<sub>2</sub>), 3.16–3.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 6.87 (m<sub>c</sub>, 1H, NCH=C), 6.98–7.38 (m, 6 arom. H), 7.58–7.61 (m, 2 *o*-H von Tos), 8.19 (s, br., 1H, NHC=C).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (314.4) Ber. C 64.94 H 5.77 N 8.91  
Gef. C 64.66 H 5.77 N 8.59

**Versuch 2.** — *N*-[2-(1*H*-Indol-1-yl)-2,2-dimethylethyl]-*p*-toluolsulfonamid (**5b**): Ausb. 1.68 g (98%); Schmp. 125°C. — IR: 3270 cm<sup>-1</sup> (NH), 1320 (SO<sub>2</sub>), 1162 (SO<sub>2</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.18 (s, 6H, NCMe<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, Me von Tos), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.78 (s, 1H, NH), 6.53 (m<sub>c</sub>, 1H, NC=CH), 7.06–7.67 (m, 7H, 6 arom. H und NCH=C), 7.69–7.79 (m, 2 *o*-H von Tos).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (342.5) Ber. C 66.64 H 6.48 N 8.18  
Gef. C 66.50 H 6.48 N 8.11

**Versuch 3:** Chromatographie lieferte nacheinander 500 mg (29%) **5b** und 1.02 g einer Mischung aus (laut <sup>1</sup>H-NMR) 750 mg (44%) **4b** und 270 mg (16%) **3b**. Umkristallisieren aus Methanol ergab 100 mg reines **4b**. Verbindung **3b** wurde nicht rein erhalten und wurde nur durch <sup>1</sup>H-NMR identifiziert und charakterisiert.

*N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-methylpropyl]-*p*-toluolsulfonamid (**4b**): Schmp. 92°C. — IR: 3410 cm<sup>-1</sup> (NH), 3395 (NH), 1328 (SO<sub>2</sub>), 1161 (SO<sub>2</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.36 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, Me von Tos), 3.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.14 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 6.82–7.50 (m, 9H, 8 arom. H und NCH=C), 8.13 (s, br., 1H, NHC=C).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (342.5) Ber. C 66.64 H 6.48 N 8.18  
Gef. C 66.59 H 6.27 N 7.88

*N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]-*p*-toluolsulfonamid (**3b**): Nur in Mischung mit **4b** erhalten. — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.21 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, Me von Tos), 2.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.66 (s, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 6.89–7.57 (m, 7H, 6 arom. H und NCH=C), 7.71–7.74 (m, 2 *o*-H von Tos), 8.22 (s, br., 1H, NHC=C).

**Versuch 4:** Chromatographie liefert ein Gemisch aus (laut <sup>1</sup>H-NMR) 330 mg (38%) *N*-Metallylbenzamid<sup>8)</sup> und 550 mg (60%) *N*-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)benzamid<sup>9)</sup>.

**Versuch 5:** Chromatographie lieferte 150 mg (17%) nicht umgesetztes **2c** und dann 1.17 g (80%) **4c**.

*N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-methylpropyl]benzamid (**4c**): Schmp. 88°C. — IR: 3380 cm<sup>-1</sup> (NH), 3290 (NH), 1628 (Amid I), 1554 (Amid II). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.52 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 3.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.87 (t, br., *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 7.06–7.44 (m, 7 arom. H), 7.54–7.58 (m, 2 *o*-H vom Benzamid), 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NCH=C), 8.19 (s, br., 1H, NHC=C).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (292.4) Ber. C 78.05 H 6.89 N 9.58  
Gef. C 78.15 H 6.78 N 9.29

**Versuch 6:** Chromatographie lieferte ein Gemisch aus (laut <sup>1</sup>H-NMR) 620 mg (80%) **2d** und 120 mg (15%) *N*-Metallylpivalamid<sup>8)</sup>.

**Versuch 7:** Chromatographie lieferte nacheinander 310 mg (31%) **2e** und 970 mg (62%) **4e**.

*N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenylethyl]methansulfonamid (**4e**): Schmp. 112°C. — IR: 3405 cm<sup>-1</sup> (NH), 3280 (NH), 1305 (SO<sub>2</sub>), 1138 (SO<sub>2</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.82 (s, 3H, Me), 3.69–3.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.27 (t, br., *J* = 5.0 Hz, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 4.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, NCCH), 7.02–7.45 (m, 10H, 9 arom. H und NCH=C), 8.12 (s, br., 1H, NHC=C).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (314.4) Ber. C 64.94 H 5.77 N 8.91  
Gef. C 64.98 H 5.67 N 8.83

#### CAS-Registry-Nummern

**1:** 18344-49-5 / **2a:** 3634-89-7 / **2b:** 5048-64-6 / **2c:** 21384-58-7 / **2d:** 56930-49-5 / **2e:** 102535-89-7 / **3a:** 86658-78-8 / **3b:** 122270-57-9 / **4b:** 122270-58-0 / **4c:** 122270-59-1 / **4e:** 122270-60-4 / **5a:** 114364-72-6 / **5b:** 122270-56-8 / *N*-Methallylbenzamid: 709-25-1 / *N*-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)benzamid: 33561-46-5 / *N*-Methallylpivalamid: 110871-46-0

<sup>1)</sup> 51. Mitteilung: H. Stamm, D. Speth, *Chem. Ber.* **122** (1989) 1795.

<sup>2)</sup> R. Bucourt, M. Vignau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 1190.

<sup>3)</sup> J. C. Powers, in *Indoles, Part 2* (W. J. Houlihan, Hrsg.), S. 127, in der Reihe *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (A. Weissberger, E. C. Taylor, Hrsg.), Wiley-Interscience, London – New York 1972.

<sup>4)</sup> H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz, R. Weiß, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 5021.

<sup>5)</sup> A. Onistschenko, B. Buchholz, H. Stamm, *Tetrahedron* **43** (1987) 565.

<sup>6)</sup> A. Onistschenko, B. Buchholz, H. Stamm, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2678.

<sup>7)</sup> B. Buchholz, H. Stamm, *Isr. J. Chem.* **27** (1986) 17.

<sup>8)</sup> Aufarbeitungsbedingte Umlagerungsprodukte von **2c**, **d**<sup>5,9)</sup>.

<sup>9)</sup> H. Stamm, A. Sommer, A. Woderer, W. Wiesert, T. Mall, P. Assithianakis, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 4946.

[211/89]