

Iván Razmilić und Mariano Castillo

Facultad de Ciencias, Universidad de Chile

José Tomás López

Instituto de Ciencias Químicas, Pontificia Universidad Católica de Chile,

Casilla 114-D, Santiago de Chile

Eingangen am August 20, 1979

A new synthetic method to obtain 1-acetyl-3-methoxycarbonyl- $\beta$ -carboline using *dl*-tryptophan and acetaldehyde as starting materials is described.

*J. Heterocyclic Chem.*, 17, 595 (1980).

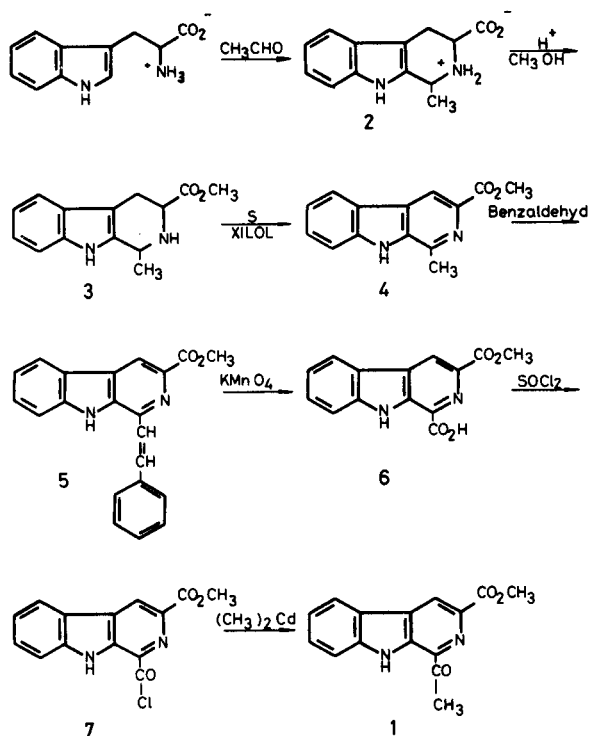
Indolalkaloiden der Harmantypen mit  $\beta$ -Carbolingerüst sind in verschiedenen Pflanzen wie *Leguminosae* (*Petalostyls*), *Malpighiaceae* (*Banisteria caapi*), *Rubiaceae* (*Lep-tactina*), *Zygophykkaceae* (*Peganum*) u.s.w. gefunden worden (1).

Vor kurzem berichteten wir über die Isolierung eines neuen Alkaloides, 1-Acetyl-3-methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin, aus *Vestia lycioides* (*Solanaceae*), dessen Struktur (1) anhand spektroskopischer Analyse sowie durch Synthese aus *dl*-Tryptophan und Methylglyoxal aufgeklärt wurde (2).

Da die Verbindung 1 für pharmakologische Untersuchungen von Interesse ist, wurde eine neue Synthese ausgearbeitet, welche eine bessere Ausbeute als die von der untersuchten Pflanze oder von der oben erwähnten Synthese liefert.

Kondensation von *dl*-Tryptophan mit Acetaldehyd in 1N Schwefelsäure nach einer ähnlichen Methode der Literatur (3) führte zu 1-Methyl-3-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (2) in 66%iger Ausbeute (Siehe Schema 1). Veresterung von (2) in gesättigter methanolischer Salzsäure ergab 1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (3) in 86%iger Ausbeute. Der Ester (3) wurde mit Schwefel in Xylol zur 1-Methyl-3-methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin (4) mit 91%iger Ausbeute dehydriert. Die Methylgruppe an C-(1) des pyridinischen Ringes der Verbindung 4 begünstigt dessen Kondensation mit Benzaldehyd (4), welche nach 6-stündigem Kochen unter Rückfluss zur 3-Methoxycarbonyl-1-styryl- $\beta$ -carbolin (5) in 44%iger Ausbeute führte. Oxidation von 5 mit Kaliumpermanganat/Pyridin bei 0° während 1 Std. ergab die 3-Methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin-1-carbonsäure (6) (45% d. Th.).

Schliesslich erhielt man das 1-Acetyl-3-methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin (1) nach Umwandlung der Säure 6 durch Reaktion mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid 7, welches direkt nach der Reaktion mit "in situ" hergestelltem Dimethylcadmium zum gewünschten Produkt 1 führte. (39% d. Th. bezogen auf 6).



Schema 1

(Herstellung von 1-Acetyl-3-methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin (1))

Das Produkt 1 weist die gleichen physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften des Naturproduktes auf.

Es wurden auch Versuche unternommen diesen Syntheseweg zu verkürzen. Ohne Erfolg blieb aber die Kondensation von *dl*-Tryptophan mit Zimtaldehyd zur Verbindung 5.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen.

Die erfolgene physikalische Daten waren erhalten; Smp. auf dem Schmelzpunktapparat Uni-Melt (Thomas Hoover). IR Spektren mit einem Perkin Elmer Spektrograph, Modell 621;

UV Spektren mit einem Cary-spektrometer Modell 17; Angaben in nm ( $\epsilon$ ); NMR Spektren an einem Varian T-60M; chemische Verschiebungen  $\delta$ -Werte in ppm. relativ zu Tetramethylsilan (TMS)  $\delta = 0$ ; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quartett, m = Multiplett; MS: Massenspektren an einem Varian CM7; Direkteinlass, Temperatur zwischen 50° und 180°, Angaben der Pike in m/e (rel %).

#### 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin carbonsäure (2).

dl-Tryptophan (15,0 g., 70 mMol) und 40,6 g. (0,7 Mol) Acetaldehyd wurden in 75 ml. 1N Schwefelsäure suspendiert. Nach Zugabe von 200 ml. destilliertem Wasser wurde zunächst 1 Std. auf 60° erwärmt und danach 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt.

Der überschüssige Aldehyd wurde abgedampft, die kalte Lösung mit konz. Ammoniumhydroxid bis pH  $\sim$  12 versetzt und dann eingeeengt.

Die Verbindung **2** wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert; Ausbeute, 11,15 g. (66%), Smp. 232-240°; IR (Nujol): 3350 3100 (Indol und Piperidin NH), 3400 (COOH) und 1615 cm<sup>-1</sup> (COOH); NMR (Trifluoressigsäure): 8,4 (br. s, Indol NH), 7,8-7,0 (m; 4 arom. H), 5,0 (m, H-C (1)), 4,5 (m, H-C (3)), 3,5 (s, CH<sub>3</sub>O), 3,4-3,0 (m, 2 H-C (4)), und 1,98 (d, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>-C (1)).

#### 1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (3).

Verbindung **2** (11,08 g., 47 mMol) wurden in 85 ml. gesättigter methanolischer Salzsäure suspendiert und unter Rückfluss während 1,5 Std. erhitzt. Nachher wurde eingeeengt und der Rückstand in gesättigter Natriumbicarbonatlösung suspendiert, mit Ether ausgeschüttelt, getrocknet und der so erhaltene ölige Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 10,0 g. (86%) **3** mit Smp. 228-230°; IR (KBr): 3250-3100 (Indol und Piperidin NH), 1715 cm<sup>-1</sup> (CO); NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,0 (br. s, Indol NH), 7,5-7,0 (m, 4 arom. H), 4,17 (m, H-C (1)), 3,87 (s, CH<sub>3</sub>O), 3,12-2,73 (m, 2 H-C (4)), 2,0 (s, H-N), 1,52 (d, CH<sub>3</sub>-C (1)); MS: 244 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 75), 243 (M<sup>+</sup> -H, 16), 229 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>, 73), 185 (M<sup>+</sup> -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 57), 183 (M<sup>+</sup> -(CH<sub>3</sub>OH + CO), 34), 169 (C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>: 68), 168 (C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>: 26), 157 (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N: 100).

#### 1-Methyl-3-methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin (4).

Zehn g. (41 mMol) **3** und 2,7 g. (84 mMol) Schwefel in 70 ml. abs. Xylol wurden 4,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag filtriert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 8,0 g. (91%) **4** vom Smp. 240-242°; IR (KBr): 3290 (NH) und 1705 cm<sup>-1</sup> (CO); UV (CH<sub>3</sub>OH): 254 (38100), 268 (15922), 335 (3900) und 347 (4027); NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,33 (br. s, Indol. NH) 8,83 (s, H-C (4)), 8,15 (d x d, J = 1,47 Hz und J = 6 Hz, H-C (5)), 7,57-7,25 (m, 3 arom. H), 4,03 (s, CH<sub>3</sub>O) und 2,83 (s, CH<sub>3</sub>-C (1)).

#### 3-Methoxycarbonyl-1-styryl- $\beta$ -carbolin (5).

Zu 50 ml. (0,49 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd, wurden 0,8 g. (33 mMol) **4** zugefügt und die Mischung 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Während dieser Zeit wurde das Wasser im Kühler so kontrolliert, dass das in der Reaktion gebildete Wasser abdampfen konnte. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml. Ether verdünnt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde filtriert und mehrmals mit

Wasser gewaschen. Sukzessive Umkristallisation aus Ethanol und Chloroform ergab 4,80 g. (44%) **5** vom Smp. 153-153,5°; IR (KBr): 3250 (NH), 1705 cm<sup>-1</sup> (CO); NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,53 (br. s, NH), 8,73 (s, H-C (4)), 8,15 (d, J = 6 Hz, H-C (5)), 7,73-7,03 (m, integriert für 11 H, 4 indol. H, 2 olefin. H und 5 arom. H), 4,07 (s, CH<sub>3</sub>O); MS: 328 (M<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 58), 313 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>, 21) 269 (M<sup>+</sup> -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 48), 268 (M<sup>+</sup> -(CH<sub>3</sub>OH + CO), 100), 267 (M<sup>+</sup> -(CH<sub>3</sub>OH + CO + H), 44), 167 (M<sup>+</sup> -(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>): 10).

Anal. Ber. für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 76,81; H, 4,91; N, 8,53. Gef.: C, 76,78; H, 4,85; N, 8,41.

#### 3-Methoxy-carbonyl- $\beta$ -carbolin-1-carbonsäure (6).

Vier g. (12 mMol) **5** wurden in 17 ml. Pyridin bei 0° gelöst, unter Rühren tropfenweise eine 2,5%ige Kaliumpermanganatlösung zugegeben bis eine Rosafärbung blieb. Nach 1 Std. Rühren wurden 3 ml. Ethanol zugefügt und im Wasserbad erwärmt. Nach Abtrennen des Niederschlages wurde eingeeengt. Man erhält ein gelbes Festprodukt, welches nicht kristallisiert werden konnte, Ausbeute, 1,5 g. (46,1%) **6** vom Smp. 246-248°; IR (KBr): 3550-3100 (OH und NH), 1705 (Ester CO) und 1695 cm<sup>-1</sup> (Säure CO); NMR (Trifluoressigsäure): 8,60-7,48 (m, 6 arom. und Indol. H), 4,40 (s, CH<sub>3</sub>O).

Anal. Ber. für C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 62,22; H, 3,73; N, 10,37. Gef.: C, 62,13; H, 3,69; N, 10,26.

#### 3-Methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin-1-carbonsäurechlorid (7).

Verbindung **6** (1,5 g., 61 mMol) wurden mit 10 ml. (140 mMol) frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt und 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert und der verbleibende gelbe Niederschlag **7** im Vakuum getrocknet.

#### 1-Acetyl-3-methoxycarbonyl- $\beta$ -carbolin (1).

Eine Mischung von 1,59 g. (8,7 mMol) Cadmiumchlorid und 18,75 ml. 1M Methylmagnesiumiodidlösung in Isoamylether wurde mit 1,5 g. (5,2 mMol) **7** vereinigt. Die Reaktion lief bei 0° unter Stickstoff während 1 Std. Nach Zugabe von 5 ml. 1N Schwefelsäure wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das erhaltene Produkt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (Kieselgel PF 254/Methanol). Man erhielt 550 mg. (39%) **1** als gelbe Kristalle vom Smp. 230-232°; IR (Nujol): 3350 (NH), 1715 (Ester CO) und 1665 cm<sup>-1</sup> (Acetyl CO); UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 270 (29300), 286 (45900) und 374 (7180); NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10,5 (br. s, NH), 9,05 (s, H-C (4)), 8,15 (d, J = 8 Hz, H-C (5)), 7,80-7,10 (m, 3 arom. H), 4,02 (s, CH<sub>3</sub>O) und 2,92 (s, CH<sub>3</sub>-CO); MS: 268 (M<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 100), 236 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>OH, 25), 210 (M<sup>+</sup> -(CO + H<sub>2</sub>CO), 27), 209 (M<sup>+</sup> -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 18), 208 (M<sup>+</sup> -(CH<sub>3</sub>OH + CO), 38), 194 (M<sup>+</sup> -(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub>), 35) und 166 (C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>: 15).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- (1) K. Stuart and R. Woo Ming, *Heterocycles*, **3**, 223 (1975).
- (2) F. Faini, M. Castillo and R. Torres, *Phytochemistry*, **17**, 338 (1978).
- (3) H. R. Snyder, C. H. Hansch, I. Katz, S. M. Parmenter and E. C. Speth, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 219 (1948).
- (4) H. R. Snyder, H. C. Walker and F. X. Werber, *ibid.*, **71**, 527 (1949).