

Tetracyclische Imidazole

Hans Möhrle* und Peter Schillings

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Düsseldorf, D-4000 Düsseldorf,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 20. Februar 1986. Angenommen 18. April 1986)

Tetracyclic Imidazoles

2-(Phenacyl)-tetrahydro- β -carbolin (**2**) was transformed to the *E/Z*-oximes **3** and **4** and the isolated species cyclodehydrogenated to the nitron **5** and oxadiazine **6**. These compounds were dehydrated in acidic medium to the imidazole **9**.

(*Keywords: α -Iminium-ketone-oximes; Mercuric EDTA dehydrogenation; Anellated tetrahydro- β -carbolines*)

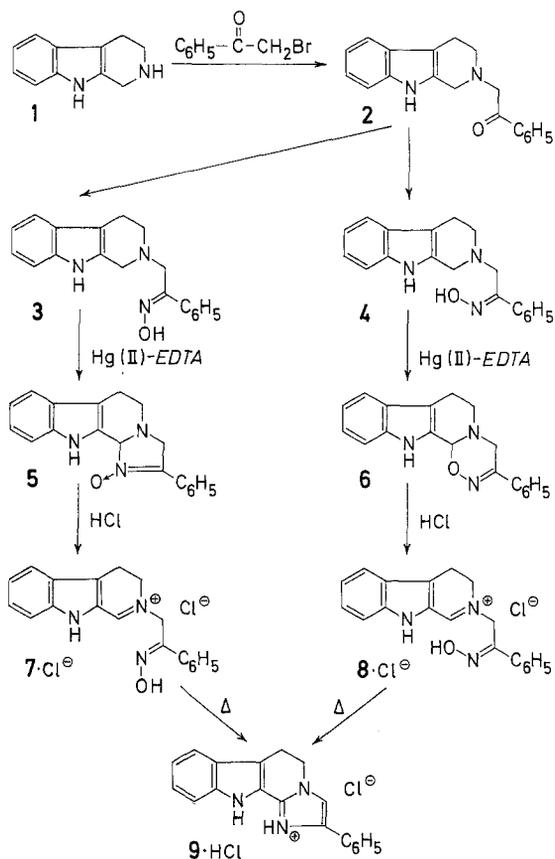
Einleitung

Im Zusammenhang von Untersuchungen der Reaktivität cyclischer Iminiumverbindungen [1] und ihrer Pseudobasen [2] konnten wir bei α -Iminiumketonen vom Dihydroisochinolinium-Typ eine Umsetzung mit Hydroxylamin in acetatgepufferter Essigsäure zu anellierten Imidazolen [3] beobachten.

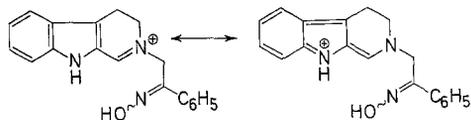
Nachdem sich bei den Dihydro- β -carbolinium-Salzen hinsichtlich der Pseudobasenbildung ähnliche Verhältnisse gezeigt hatten [4], lag es nahe, an diesem System die Anwendungsbreite der Imidazolsynthese zu überprüfen.

Ergebnisse und Diskussionen

Aus Tetrahydro- β -carbolin **1** wurde mit α -Bromacetophenon das α -Aminoketon **2** hergestellt und hieraus mit Hydroxylamin ein *E/Z*-Oximgemisch **3/4** erhalten. Die Trennung der Konfigurationsisomeren gelang durch fraktionierte Kristallisation. Die Dehydrierung der Oxim-Isomere mit Quecksilber(II)-EDTA lieferte entsprechend der jeweiligen Konfiguration das cyclische Nitron **5** bzw. das Oxadiazin **6**.



Überraschenderweise gelang es, **5** und **6** in Chloroform mit Chlorwasserstoff in die ringoffenen Iminiumsalze **7** und **8** zu überführen. Eine entsprechende Behandlung ergab nämlich bei analogen Tetrahydroisochinolin-Derivaten ohne isolierbare Zwischenprodukte direkt die Imidazole [1]. Offensichtlich ist bei dem Dihydrocarbolinium-Ion die bessere Mesomerie-Stabilisierung für die Gewinnung von **7** und **8** verantwortlich.

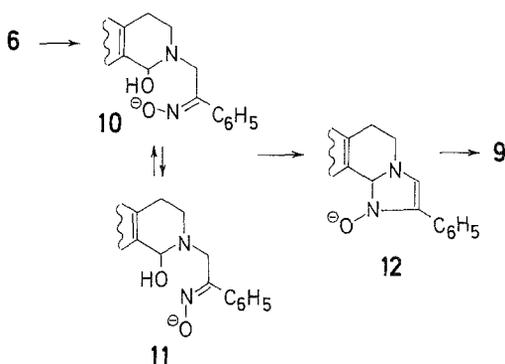


Tatsächlich genügte auch bei **7** und **8** bereits Erhitzen in Isopropanol, um die Dehydratisierung zum Imidazol-Hydrochlorid **9**·HCl zu erreichen. Auf Grund dieses Befundes ist anzunehmen, daß die Dehydratisie-

rung von **5** und **6** mit acetatgepufferter Essigsäure, die ausschließlich zur Isolierung von **9** führt, ebenfalls über die nicht isolierbaren Iminiumoxime **7** und **8** verläuft. Damit wird verständlich, daß auch das Oxadiazin **6** einer Bildung des Imidazols **9** fähig ist. Für den Ringschluß muß dabei in beiden Fällen eine vorgeschaltete Enhydroxylamin-Zwischenstufe diskutiert werden.

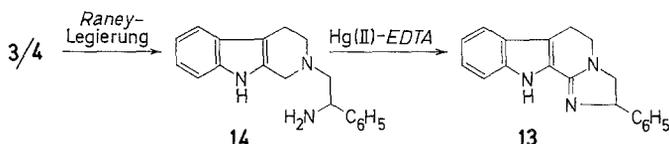
Mit Alkali konnte der Tetracyclus **5** — in Analogie zu den Dehydratisierungen wie sie von *Busch* [5] und *Gnietel* [6] beschrieben waren — zum kondensierten Imidazol **9** umgesetzt werden.

Bisher ohne Beispiel ist dagegen die Tatsache, daß aus dem Oxadiazin **6** mit ethanolischer Kalilauge wiederum das Imidazol **9** entstand. Das macht aber die Annahme wahrscheinlich, daß diese Reaktion aus einer offenkettigen Form erfolgt.



Bei einer primären Ringöffnung zu **10** wäre anschließend eine Isomerisierung zum *E*-Oxim-Anion **11** notwendig, um hieraus zu **12** zu gelangen, das unter Abgabe von OH^- schließlich **9** liefert.

In der Literatur sind zwar wiederholt kurze Hinweise über Isomerenverhältnisse bei Oximanionen zu finden, es fehlen jedoch weitergehende Untersuchungen [7].



Die Dihydroimidazolverbindung **13** war erforderlich, um die Eigenschaften und das spektroskopische Verhalten mit denen des Imidazols **9** vergleichen zu können. Zu seiner Darstellung wurde das Oximgemisch **3/4**

durch Reduktion mit *Raney*-Legierung in das entsprechende Amin **14** überführt und anschließend mit Quecksilber(II)-*EDTA* cyclodehydriert.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp. Linström, uncorr. IR: Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer 177; KBr-Preßlinge, Wellenzahlen $\nu[\text{cm}^{-1}]$. NMR: Varian CFT-20 und R-24B Hitachi-Perkin-Elmer; int. Standard *TMS*, chemische Verschiebung in ppm nach der δ -Skala. MS: Finnigan 3500; Ionisierungsspannung 70 eV. Weitere exp. Angaben, insbes. spektroskopische Daten vgl. [8].

α -(1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-2-yl)-acetophenon (**2**)

Zu einer Lösung von 3.44 g (20 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin (**1**) in 100 ml Tetrahydrofuran werden unter Kühlung und Rühren 2 g (10 mmol) α -Bromacetophenon in 100 ml *THF* getropft. Sofortige Abscheidung von **1**·HBr. Nach 1 h unter gelegentlichem Umschütteln wird vom Niederschlag abgesaugt, das Filtrat im Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose bis leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 170°. Ausb.: 69%. IR (KBr): 3 330, 3 050, 2 900, 2 840, 1 690, 1 600, 1 455, 1 220, 1 170, 745, 690. MS (160°): 290 (M^+ , 19), 185 (88), 170 (44), 156 (100), 143 (33), 77 (20). $^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): 10.8 (s, br., 1 H, Ind-N-H aust.), 8.2—7.99 (m, 2 H, *Ph*-o-Protonen), 7.7—6.89 (m, br., 7 H, arom. H), 4.12 (s, 2 H, >N—CH₂—C=O), 3.8 (s, 2 H, H₂-1), 3.1—2.6 (m, br., 4 H, H₂-3 und H₂-4).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (290.4). Ber. C 78.59 H 6.25 N 9.65.
Gef. C 78.59 H 6.40 N 9.45.

(*Z*)- α -(1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-2-yl)-acetophenonoxim (**4**)

7 g **2** werden in 150 ml Ethanol gelöst und mit 4.9 g Hydroxylaminhydrochlorid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingeeengt, mit Wasser verdünnt, unter Eiskühlung mit 5proz. Na₂CO₃-Lösung die Base freigesetzt und mit CHCl₃/Isopropanol ausgeschüttelt. Nach Trocknen wird eingeeengt: Rohprodukt nach DC Isomerengemisch. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus CHCl₃ Auftrennung der beiden Isomeren; das *Z*-Isomere fällt dabei aus der heißen CHCl₃-Lösung als erstes aus. Ausb.: 70% (Rohprodukt) \cong 5 g, die dann in 3 g *Z*- und 2 g *E*-Isomere aufgetrennt werden. Schmp.: 173°. IR (KBr): 3 400, 3 260, 3 060, 2 900, 2 840, 1 620, 1 450, 1 165, 750, 700. MS (170°): 305 (M^+ , 18), 185 (36), 156 (44), 143 (100). $^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): 11.48 (s, 1 H, =N—OH, aust.), 10.67 (s, 1 H, Ind-NH aust.), 7.86—7.69 (m, 2 H, *Ph*-o-Protonen), 7.41—6.87 (m, 7 H, 7 arom. H), 3.90 (s, 2 H, >N—CH₂—C=N—), 3.64 (s, 2 H, H₂-1), 2.81—2.57 (m, br., 4 H, H₂-3 und H₂-4).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (305.4). Ber. C 74.73 H 6.27 N 13.76.
Gef. C 74.71 H 6.22 N 13.63.

(*E*)- α -(1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolin-2-yl)-acetophenonoxim (**3**)

Darstellung siehe *Z*-Isomer. Weiße, filzige Kristalle vom Schmp. 168—169°. IR (KBr): 3 400 br., 3 060, 2 900 br., 2 840 br., 1 620, 1 450, 1 160, 750, 700. MS

(170°): 305 (M^+ , 2), 288 (78), 169 (100), 156 (32), 143 (78). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 10.97 (s, 1 H, =N—OH, aust.), 10.66 (s, 1 H, Ind-NH aust.), 7.69—7.5 (m, 2 H, *Ph-o*-Protonen), 7.43—6.81 (m, 7 H, 7 arom. H), 3.60 (s, br., 4 H, H_2 -1 und $>\text{N-CH}_2\text{-C=N-}$), 2.8—2.54 (m, br., 4 H, H_2 -3 und H_2 -4).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (305.4). Ber. C 74.73 H 6.27 N 13.76.
Gef. C 74.90 H 6.27 N 13.69.

Allgemeine Vorschrift zur Dehydrierung der α -Aminoketonoxime

1 g Oxim wird in 40 ml Ethanol gelöst und zu einer im Wasserbad auf 80—90 °C erwärmten Lösung von 2.2 Oxid. Äquiv. (0.78 g) HgO und 1.35 g $\text{Na}_2\text{EDTA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gegeben [9]. Dann wird 1 h unter Einleiten von N_2 bei 80—90° gerührt. Es tritt sofort heftige Abscheidung von Hg^0 ein und das Endprodukt fällt schon während der Reaktion teilweise aus. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ansatz noch warm filtriert, der Filterkuchen mit Wasser, Ethanol und CHCl_3 gewaschen und die Filtrate vereinigt. Der Hg^0 -Rückstand wird rhodanometrisch bestimmt.

Die Filtrate werden im Vak. eingengt, mit 20 proz. NaOH alkalisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Der Rückstand der organischen Phase wird umkristallisiert.

3,5,6,11b-Tetrahydro-2-phenyl-11H-imidazo[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-1-oxid (5)

1 g **3** wird nach der allg. Vorschrift dehydriert. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol weiße Kristalle vom Schmp. 209° (Zers.). Ausb.: 50%. Abgesch. Hg-Menge: für 2 Ox. Äquiv. ber.: 0.722 g Hg \cong 72.2 ml 0.1 N NH_4SCN ; gef.: 0.380 g Hg \cong 38.0 ml 0.1 N $\text{NH}_4\text{SCN} \cong$ 53%.

IR (KBr): 3 400 br., 3 060, 2 900 br., 1 580, 1 450, 1 310, 745, 690. MS (170°): 303 (M^+ , 5), 184 (100), 169 (25), 156 (35), 103 (32), 77 (29). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 11.16 (s, 1 H, Ind-N-H aust.), 8.41—8.17 (m, 2 H, *Ph-o*-Protonen), 7.65—7.88 (m, 7 H, arom. H), 5.95 („s“, br., 1 H, H-11 b, X von ABX), 4.71—4.24 (m, 2 H, H_2 -3, AB von ABX, $|J_{ab}| \cong 15.7$ Hz, $|J_{ac}| \cong 4$ Hz, $|J_{bc}| \cong 2.5$ Hz), 3.26—2.65 (m, 4 H, — $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (303.4). Ber. C 75.22 H 5.65 N 13.85.
Gef. C 75.21 H 5.72 N 13.81.

6,7,12,12b-Tetrahydro-3-phenyl-4H-[1,2,5]-oxadiazino[5',6':1,2]pyrido-[3,4-b]indol (6)

1 g **4** wird nach der allg. Vorschrift dehydriert. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol farblose Kristalle vom Schmp. 204° (Zers.). Ausb.: 55%. Abgesch. Hg-Menge: für 2 Oxid. Äquiv. ber.: 0.722 g \cong 72.2 ml 0.1 N NH_4SCN ; gef.: 0.433 g \cong 43.3 ml 0.1 N $\text{NH}_4\text{SCN} \cong$ 60%.

IR (KBr): 3 400, 3 060, 2 900, 1 450, 1 310, 1 125, 890, 745, 700. MS (170°): 303 (M^+ ; 5), 184 (94), 169 (50), 156 (60), 115 (31), 103 (100), 77 (52). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 11.28 (s, 1 H, Ind-N-H aust.), 7.83—6.90 (m, 9 H, arom. H), 5.63 (s, 1 H, H-12 b), 4.35/3.94 (dd, 2 H, H_2 -4, AB, $|J_{ab}|$ 19 Hz), 3.18—2.65 (m, 4 H, — $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (303.4). Ber. C 75.22 H 5.65 N 13.85.
Gef. C 75.36 H 5.69 N 13.71.

Z-2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-3,4-dihydro- β -carboliniumchlorid ($8 \cdot \text{Cl}^-$)

500 mg **6** werden in absol. CHCl_3 gelöst und HCl eingeleitet: Gelber Niederschlag. Aus Ethanol gelbe filzige Kristalle vom Schmp. 208° (Zers.). Ausb.: 74%. IR (KBr): 3 150 br., 1 630, 1 545, 1 340, 1 200, 990, 950, 700. MS (130°): 303 (M^+ , 3), 286 (6), 184 (65), 169 (40), 156 (35), 143 (20), 103 (100), 77 (43), 76 (45). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 12.68 (s, 1 H, Ind-N-H, aust.), 12.49 (s, 1 H, =N—OH, aust.), 9.35 (s, 1 H, H-1), 7.87—7.06 (m, 9 H, arom. H), 5.43 (s, 2 H, — $\dot{\text{N}}$ — CH_2 —C—Ph), 4.05—3.83 („t“, 2 H, — CH_2 — CH_2 — $\dot{\text{N}}$ —), 3.26—3.03 („t“, 2 H, — CH_2 — CH_2 — $\dot{\text{N}}$ —).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}]^+ \text{Cl}^- \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (348.8). Ber. C 65.42 H 5.20 N 12.05.
Gef. C 65.54 H 5.30 N 12.13.

E-2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-3,4-dihydro- β -carboliniumchlorid ($7 \cdot \text{Cl}^-$)

500 mg **5** werden wie $8 \cdot \text{Cl}^-$ behandelt. Gelbe Kristalle vom Schmp. 187° (Zers.) (Ethanol). Ausb.: 75%. IR (KBr): 3 150 br., 1 635, 1 540, 1 340, 1 200, 1 020, 750, 700. MS (240°): 303 (M^+ , 7), 285 (19), 184 (100), 169 (43), 156 (50), 115 (31), 103 (50), 77 (50). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 12.69 (s, 1 H, Ind-N-H, aust.), 12.5—10.5 (br., 1 H, =N—OH, aust.), 9.18 (s, 1 H, H-1), 7.81—7.08 (m, 9 H, arom. H), 5.21 (s, 2 H, — $\dot{\text{N}}$ — CH_2 —C—Ph), 4.16—3.95 („t“, 2 H, — $\dot{\text{N}}$ — CH_2 — CH_2 —), 3.43—3.19 („t“, 2 H, — CH_2 — CH_2 — $\dot{\text{N}}$ —).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}]^+ \text{Cl}^- \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (348.8). Ber. C 65.42 H 5.20 N 12.05.
Gef. C 65.18 H 5.22 N 11.82.

5,6-Dihydro-2-phenyl-indolo[2'3':3,4]pyrido[1,2-a]imidazoliumchlorid ($9 \cdot \text{HCl}$)

300 mg $7 \cdot \text{Cl}^-$ bzw. $8 \cdot \text{Cl}^-$ werden in 20 ml Isopropanol unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 h erhält man nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus EtOH farblose Kristalle vom Schmp. 293° (Zers.). Ausb.: 72%.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3]^+ \text{Cl}^-$ (321.8). Ber. C 70.91 H 5.01 N 13.06.
Gef. C 70.70 H 4.98 N 12.74.

Base **9**: aus $9 \cdot \text{HCl}$ mit 5proz. Na_2CO_3 -Lösung/Ether. Farblose Kristalle aus Ethanol vom Schmp. 270° . Ausb.: 91%. IR (KBr): 3 050, 2 900 br., 1 610, 1 380, 1 335, 740, 695. MS (210°): 286 (M^+ + 1, 24), 285 (M^+ , 100), 284 (57), 155 (28), 142 (40), 128 (31), 103 (31), 102 (31), 77 (43). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 11.80 (s, 1 H, Ind-N-H, aust.), 7.89—7.76 (m, 3 H, H-3 + *Ph-o*-Protonen), 7.64—7.01 (m, 7 H, arom. H), 4.41—4.22 („t“, 2 H, >N— CH_2 —), 3.27—3.09 („t“, 2 H, — CH_2 — CH_2 —N).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (285.4). Ber. C 79.97 H 5.30 N 14.73.
Gef. C 79.92 H 5.39 N 14.65.

Dehydratisierung mit ethanolischer KOH

250 mg **5** bzw. **6** werden in 5 ml 3*N* ethanol. KOH 10 min auf 50 — 60° erhitzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann 25 ml H_2O zugesetzt und mit CHCl_3 extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 270° . Ausb.: 55%. Identisch mit **9**.

2-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**14**)

2 g Al—Ni-Legierung werden auf einmal zu einer Lösung von 2 g (6.5 mmol) des Oxims **3** bzw. **4** in 20 ml 2 N NaOH und 20 ml Ethanol gegeben. Ohne Kühlung der stark exothermen Reaktion wird 12 h gerührt, dann Aluminiumhydroxid und Raney-Nickel abgenutscht und der Niederschlag dreimal mit CHCl_3 gewaschen. Das wäßrige Filtrat wurde mit Pottasche gesättigt und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels der vereinigten und getrockneten CHCl_3 -Phasen wurde das Rohprodukt aus Ethylacetat/Ether umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 180° . Ausb.: 60%. IR (KBr): 3 320 br., 3 060, 2 930, 2 820, 2 740, 1 575 br., 1 450, 1 310, 1 240, 1 170, 740. MS (170°): 291 (M^+ , 1), 185 (98), 156 (100), 143 (41), 106 (21), 77 (20), 42 (80). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.86 (s, br., 1 H, Ind-N-H, aust.), 7.70—7.03 (m, 9 H, arom. H), 4.32—4.15 (t, 1 H, Ph-CH—N), 4.0—3.50 („q“, 2 H, $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{Ph}$), 3.07—2.64 (m, 6 H, H_2-1 , H_2-3 und H_2-4), 1.90 (s, 2 H, $-\text{NH}_2$, aust.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (291.4). Ber. C 78.31 H 7.26 N 14.42.
Gef. C 78.56 H 7.45 N 14.20.

2,3,5,6-Tetrahydro-2-phenyl-11H-imidazo[1',2':1,2]pyrido[3,4—b]indol (**13**)

630 mg **14** werden mit 4 Oxid-Äquiv. (935 mg $\text{HgO}/1.6\text{ g Na}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dehydriert [10]. Nach 1 h wird abfiltriert und der Hg^0 -Rückstand mehrmals mit Ethanol gewaschen. Nach dem Alkalisieren des Filtrats wird wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Ethanol/Ether umkristallisiert: Schmp. 236° . Ausb.: 72%.

Abgesch. Hg-Menge: für 4 Oxid-Äquiv. ber.: 884 mg Hg \cong 88.4 ml 0.1 N NH_4SCN ; gef.: 680 mg Hg \cong 69.0 ml 0.1 N NH_4SCN \cong 76.9%.

IR (KBr): 3 100 br., 2 920, 1 630, 1 610, 1 440, 1 425, 1 330, 1 275, 1 020, 740, 700. MS (165°): 288 ($M^+ + 1$, 15), 287 (56), 286 (58), 284 (42), 283 (50), 210 (100), 184 (95), 155 (55), 77 (40). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 10.0—8.0 (br., 1 H, Ind-N-H, aust.), 7.61—7.1 (m, 9 H, arom. H), 5.28—5.20 („t“, 1 H, H-2), 3.87—3.8 („t“, 1 H, H-3 a), 3.49—3.10 (m, 5 H, H-3 b, H_2-5 und H_2-6).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3$ (287.4). Ber. C 79.42 H 5.96 N 14.62.
Gef. C 79.16 H 6.03 N 14.45.

Literatur

- [1] Möhrle H, Grimm B (1986) Arch Pharm (Weinheim) 319: 774
- [2] Möhrle H, Grimm B (1986) Arch Pharm (Weinheim) 319: 835
- [3] Möhrle H, Grimm B (1986) Arch Pharm (Weinheim) 319: 325
- [4] Möhrle H, Schillings P (1986) Arch Pharm (Weinheim) 319: 1043
- [5] Busch M, Strätz F (1937) J Prakt Chem 150: 1
- [6] Gnichtel H (1970) Chem Ber 103: 2411
- [7] Grubbs EJ, Parker DR, Jones WD (1973) Tetrahedron Lett 1973: 3279
- [8] Schillings P (1984) Dissertation Universität Düsseldorf 1984
- [9] Möhrle H, Engelsing R (1973) Chem Ber 106: 1172
- [10] Möhrle H, Gundlach P (1969) Arch Pharm (Weinheim) 302: 291