

# Substituierte Pyridin-3-sulfonamidate und Pyrido[3,4-*b*]indole aus 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyden und Aminen<sup>#</sup>

Egon Fanghänel\*, Mezgebu Werdofa, André Hucke und Thomas Lochter

Institut für Organische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
D-06217 Merseburg, Bundesrepublik Deutschland

**Substituted Pyridinium-3-sulfonamidates and Pyrido[3,4-*b*]indoles from 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine-6-carbaldehydes and Amines**

**Summary.** Due to their masked 1,5-dicarbonyl structure, 1,2-thiazine-6-carbaldehydes (**1**) undergo a ring transformation with aliphatic amines and diamines to give substituted pyridinium-3-sulfonamidates **2–6** and *bis*-(pyridinium-3-sulfonamidates) **7–9**, respectively. With bioactive  $\beta$ -substituted ethylamines, pyridinium derivatives **12–20** with potential biological activity were obtained. Under acidic conditions, the thiazine-6-carbaldehydes **1a–d** react with tryptamine to give substituted 9*H*-tetrahydropyrido[3,4-*b*]indoles **22a–d** (*Harman* type alkaloids). **22a** was dehydrogenated to the corresponding pyrido-indole **23a** by palladium coal.

**Keywords.** Ring Transformation; Pyridinium-3-sulfonamidates; 9*H*-Pyrido[3,4-*b*]indoles; 1,1-Dioxo-1,2-thiazine-6-carbaldehydes.

## Einleitung

Die aus einfachen Ausgangsstoffen über eine Acetonfolgechemie leicht zugänglichen 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyde [1, 2] sind maskierte 1,5-Dicarbonylverbindungen. Sie reagieren mit primären Stickstoffbasen unter Ringtransformation zu substituierten Pyridinium-3-sulfonamidaten [3]. Als Reaktionsablauf wird angenommen, daß zunächst die Stickstoffbase die C3-Position des Thiazinrings unter Ringöffnung angreift und anschließend unter Einbeziehung der Formylgruppe der Pyridinring geschlossen wird. Dieser Reaktionsablauf konnte für die Ringtransformation substituiertes 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyde mit Hydrazinen zu Pyrazolen bewiesen werden [4]. Die Ringtransformation der Thiazin-6-carbaldehyde mit Hydrazin führt in glatter Reaktion zu N-Aminopyridinium-3-sulfonamidaten, nicht aber durch Weiterreaktion zu den (N,N)-*Bis*(pyridinium-3-sulfonamidaten). Offensichtlich ist das N-Aminopyridin zu wenig basisch, oder die Reaktion ist sterisch zu gehemmt, um auf

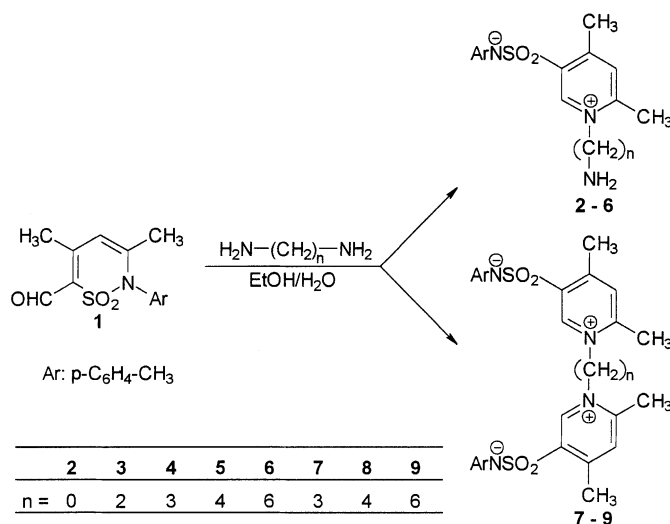
---

<sup>#</sup> Herrn Prof. Dr. Heribert Offermanns zum 60. Geburtstag gewidmet.

dem Weg der aufgefundenen Ringtransformation N,N-Bipyridyle darstellen zu können. Ziel dieser Arbeit war es, zu klären, ob basischere aliphatische Diamine unterschiedlicher Kettenlänge eine zweifache Ringtransformation mit den 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyden **1** einzugehen vermögen. Da Pyridinderivate von allgemeinem biologischen Interesse sind [5, 6], wurden neben den Diaminen auch bioactive  $\beta$ -substituierte Ethylamine in die Ringtransformation einbezogen bzw. Tryptamin säurekatalysiert mit **1** zu Pyrido[3,4-*b*]indolen kondensiert, um neue potentiell biologisch aktive Verbindungen darzustellen.

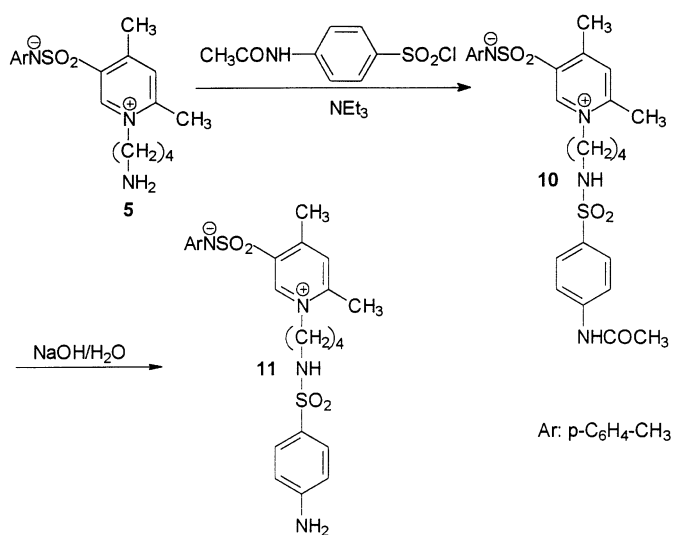
## Ergebnisse und Diskussion

Mit aliphatischen Diaminen der Kettenlänge  $n=2-4$ , bzw. 6 und **1** gelang die Darstellung der entsprechenden N-aminoalkylsubstituierten Pyridinium-3-sulfonamide **3-6**. Darüber hinaus wurde bei den länger-kettigen Diaminen trotz Aminüberschuß auch die Bildung von di-Umlagerungsprodukten beobachtet. Diese werden bei der Umsetzung der Diamine ( $n=3, 4, 6$ ) mit der doppelt molaren Menge Aldehyd **1** zum Hauptprodukt (Verbindungen **7-9**). Mit Ethylendiamin bleibt die Reaktion auf der Stufe des mono-Umlagerungsproduktes **3** stehen. Offensichtlich ist hier die Akzeptorwirkung des N-Pyridiniumringes auf die Aminogruppe in **3** noch so groß, daß eine weitere Ringtransformation mit **1** zum di-Umlagerungsprodukt unter den angewandten Reaktionsbedingungen verhindert wird, oder die Reaktion ist sterisch gehemmt.

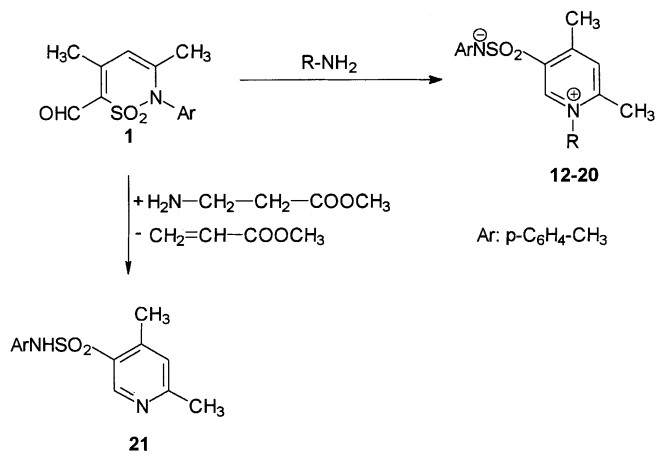


Schema 1

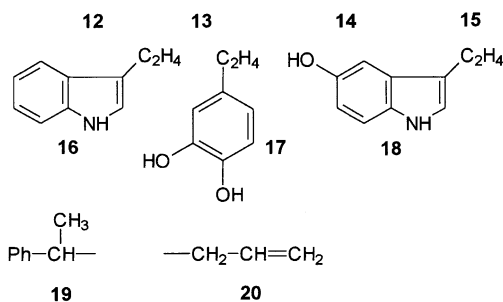
Mit der Aminoalkylgruppe in **2-6** ist eine Möglichkeit zur Strukturmodifikation der vorgestellten zwitterionischen Pyridiniumsalze gegeben. So reagiert z. B. das 1-(Aminobutyl)derivat **5** mit *p*-Acetamidobenzolsulfonylchlorid in guter Ausbeute zur Verbindung **10**. Durch Hydrolyse der Acetamidogruppe mit wäßriger Natronlauge entsteht daraus das substituierte Sulfanilamid **11**. Die Bedeutung von Sulfonamiden als Chemotherapeutika ist allgemein bekannt [7].



Scheme 2



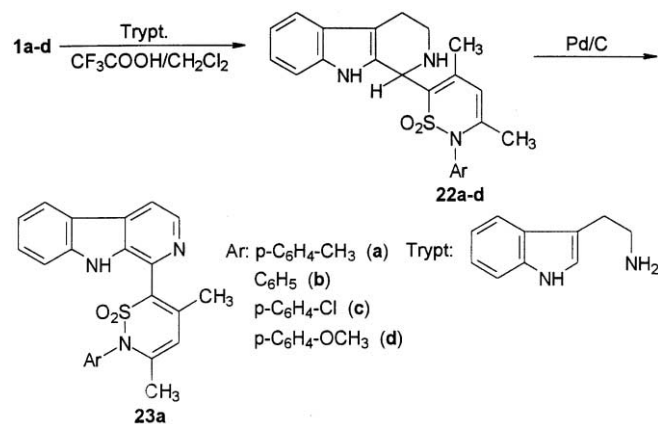
R: C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



Scheme 3

Zur Untersuchung der Verallgemeinerungsfähigkeit der Ringtransformation von **1** mit aliphatischen Aminen wurde **1** mit einer Reihe bioaktiver  $\beta$ -substituierter Ethylamine umgesetzt, um in einfacher Weise ein biologisch aktives Strukturelement in ein Pyridiniumderivat einzubauen. So wurden durch Ringtransformation von **1** mit Ethanolamin, N,N-Dimethylethylendiamin, 2-Aminoethyltrimethylammoniumchlorid, 2-Phenylethylamin, Tryptamin, Dopamin, Serotonin, 1-Phenylethylamin und darüber hinaus mit Allylamin die Verbindungen **12–20** zugänglich. Ein abweichender Reaktionsverlauf wurde bei Einsatz von  $\beta$ -Alaninmethylesterhydrochlorid beobachtet. Anstelle des erwarteten N-methoxycarboylethylsubstituierten Derivates wurde hier das unsubstituierte Pyridinsulfonanilid **21** erhalten, wie der Vergleich mit einer authentischen Probe [3] zeigte. Das intermediär gebildete Pyridiniumderivat stabilisiert sich durch Abspaltung von Acrylsäuremethylester, welcher gaschromatographisch im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden konnte.

Die Cyclisierung des Umlagerungsproduktes **16** zu einem Indolo[2,3-*c*]chinolizinderivat gelingt weder im basischen noch im sauren Reaktionsmedium. Setzt man dagegen die Thiazin-6-carbaldehyde **1a–d** nach Pictet-Spengler [8] im sauren Medium ( $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) mit Tryptamin um, so kondensieren die Aldehyde mit der Aminkomponente zu den 1-(Thiazin-6-yl)-substituierten 9*H*-Tetrahydropyrido[3,4-*b*]indolen **22**. Das 9*H*-1-Methyl-pyrido[3,4-*b*]indol bildet die Grundsubstanz der Harmanalkaloide, die sich durch ihre biologische Wirksamkeit auszeichnen [9]. Die Verbindungen vom Typ **22** besitzen in 1-Position des Harmanringes ein Chiralitätszentrum. Bei der Darstellung wurde erwartungsgemäß das racemische Gemisch erhalten. Die Enantiomere konnten mittels HPLC an einer AD-Säule analytisch getrennt werden. Durch Dehydrierung von **22** mit Palladium/Aktivkohle in Toluol wurde das ungesättigte Pyridoindol **23** erhalten.



Schema 4

## Experimentelles

Die in dieser Arbeit angegebenen Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt und sind korrigiert. Dünnschichtchromatographie wurde auf Silicagel-Aluminiumfertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma Fluka durchgeführt (Laufmittel: Cyclohexan/

Essigester = 1:1). Die analytischen Daten wurden auf folgenden Geräten bestimmt: IR, Philips PU 9624 FTIR (KBr-Preßling); MS, AMD 402; NMR, Varian Gemini 300 ( $^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz;  $^{13}\text{C-NMR}$ : 75 MHz); Elementaranalysen, Leco CHNS-932.

*Ringtransformationen des Thiazin-6-carbaldehydes 1a mit Diaminen; allgemeine Arbeitsvorschrift*

In einem 25 ml Einhalskolben werden zu 5 ml Ethanol und 0.2 ml Wasser nacheinander 50 mg (0.18 mmol) Thiazin-6-carbaldehyd **1a** und 0.36 mmol **2–6** bzw. 0.09 mmol Diamin **7–9** gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsablauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Wenn kein Aldehyd mehr nachzuweisen ist (1 Stunde bei einfachen Umlagerungen und 2 Stunden bei zweifachen Umlagerungen), wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mit wenig Ether versetzt. Nach Dekantieren des Ethers wird der Rückstand mit 5–8 ml Chloroform versetzt. Die einfach umgelagerten Produkte **2–6** lösen sich in Chloroform und werden vom di-Umlagerungsprodukt abfiltriert. Aus der Chloroformlösung fällt man die mono-Umlagerungsprodukte mit Ether aus.

Aus **1a** und Hydrazin: *N-Amino-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-4-tolyl)-sulfonamidat (2, vgl. Lit. [3])*

Aus **1a** und 1,2-Diaminoethan: *N-(2-Aminoethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-4-tolyl)-sulfonamidat (3)*

Aus **1a** und 1,3-Diaminopropan: *N-(3-Aminopropyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-4-tolyl)-sulfonamidat (4)* und *1,3-Di-(2,4-dimethyl-5-(N-4-tolyl)-sulfamidato)-pyrid-1-ylum)-propan (7)*

Aus **1a** und 1,4-Diaminobutan: *N-(4-Aminobutyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-4-tolyl)-sulfonamidat (5)* und *1,4-Di-(2,4-dimethyl-5-(N-4-tolyl)-sulfamidato)-pyrid-1-ylum)-butan (8)*

Aus **1a** und 1,6-Diaminohexan: *N-(6-Aminoethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-4-tolyl)-sulfonamidat (6)* und *1,6-Di-(2,4-dimethyl-5-(N-4-tolyl)-sulfamidato)-pyrid-1-ylum)-hexan (9)*

*1-( $\omega$ -(4-Acetamido-phenylsulfamoyl)-butyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-4-tolyl)-sulfonamidat (10)*

In einem 25 ml Zweihalskolben werden 70 mg (0.2 mmol) **5** und 47 mg (0.2 mmol) 4-Acetamidobenzolsulfochlorid in 8 ml Acetonitril suspendiert. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten unter Argon gerührt. Anschließend werden 28  $\mu\text{l}$  (0.2 mmol) Triethylamin zugegeben. Wenn dünnschicht-

**Tabelle 1.** Schmelzpunkte, Ausbeuten und Elementaranalysen der Produkte **3–9**

	Schmp. (°C)	Ausbeute (%)	Summenformel (Molekulargewicht)		%			
					C	H	N	S
<b>3</b>	149–151	73.0	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{SO}_2$ (319.42)	ber.	60.16	6.63	13.16	10.02
				gef.	59.68	6.74	13.23	9.78
<b>4</b>	110–113	73.3	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{SO}_2$ (333.45)	ber.	61.23	6.95	12.60	9.61
				gef.	60.99	7.24	12.13	9.48
<b>5</b>	166–167	48.0	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{SO}_2$ (347.48)	ber.	62.22	7.25	12.09	9.23
				gef.	62.26	7.64	12.10	9.24
<b>6</b>	125–126	54.7	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{SO}_2$ (375.53)	ber.	63.97	7.78	11.19	8.54
				gef.	63.39	7.89	11.18	8.49
<b>7</b>	210 (Zers.)	56.2	$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4$ (592.77)	ber.	62.81	6.12	9.45	10.82
				gef.	62.77	6.71	9.08	10.23
<b>8</b>	175 (Zers.)	69.6	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4$ (606.80)	ber.	63.34	6.31	9.23	10.57
				gef.	63.32	6.38	9.24	10.50
<b>9</b>	185 (Zers.)	52.5	$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4$ (634.85)	ber.	64.33	6.67	8.83	10.10
				gef.	64.28	6.69	8.79	10.01

**Tabelle 2.** <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Daten der Produkte **3–9**

$\delta$ (ppm) ( <i>DMSO</i> -d <sub>6</sub> , <i>TMS</i> )	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ) (KBr)
<b>3</b> <sup>1</sup> 2.08 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.70 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.75 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 2.93 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.48 (s, 2H, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.72 (s, 4H, Ar-H), 7.81 (s, 1H, C3-H), 8.99 (s, 1H, C6-H)	511, 574, 825, 1124, 1199, 1288, 1608, 1629, 3386
<b>4</b> 1.79 (t, 2H, <i>J</i> = 6.4 Hz, CH <sub>2</sub> ), 2.07 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.51 (d, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz, CH <sub>2</sub> ), 2.70 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.74 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.57 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.69/6.74 (2d, 4H, <i>J</i> = 8.2, Ar-H), 7.79 (s, 1H, C3-H), 8.99 (s, 1H, C6-H)	574, 752, 981, 1124, 1197, 1288, 1502, 2861, 3380
<b>5</b> 1.32 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH <sub>2</sub> ), 1.74 (t, 2H, <i>J</i> = 7 Hz, CH <sub>2</sub> ), 2.08 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.55 (t, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz, CH <sub>2</sub> ), 2.71 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.76 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.54 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.70/6.74 (2d, 4H, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 7.83 (s, 1H, C3-H), 9.02 (s, 1H, C6-H)	574, 819, 1168, 1230, 1288, 1502, 1608, 2859, 3041
<b>6</b> 1.29 (s, 8H, CH <sub>2</sub> ), 1.70 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.08 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.70 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.76 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.53 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.71/6.74 (2d, 4H, <i>J</i> = 8.6 Hz, Ar-H), 7.83 (s, 1H, C3-H), 9.01 (s, 1H, C6-H)	1126, 1288, 1504, 1608, 2859, 3369, 3444, 3544
<b>7</b> 1.90 (s, 6H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.18 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.69 (s, 6H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.78 (s, 6H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.52 (s, 4H, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.66/6.73 (2d, 8H, 7.7 Hz, Ar-H), 7.88 (s, 2H, C3-H), 9.09 (s, 2H, C6-H)	574, 1020, 1286, 1608, 3396, 3448, 3509, 3573
<b>8</b> 1.81 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), 2.07 (s, 6H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.71 (s, 6H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.78 (s, 6H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.55 (s, 4H, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.72 (s, 8H, Ar-H), 7.86 (s, 2H, C3-H), 9.06 (s, 2H, C6-H)	653, 1126, 1502, 1629, 2923, 3353, 3444, 3529, 3559,
<b>9</b> 1.28 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.69 (s, 4H, CH <sub>2</sub> ), 2.03 (s, 6H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.70 (s, 6H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.76 (s, 6H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.52 (t, 4H, <i>J</i> = 6.2 Hz, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.71 (s, 8H, Ar-H), 7.84 (s, 2H, C3-H), 9.0 (s, 2H, C6-H)	576, 825, 1016, 1170, 1286, 1504, 1608, 2927

<sup>13</sup>C-NMR (*DMSO*-d<sub>6</sub>, *TMS*):  $\delta$  (ppm) = 19.5 (C4'-CH<sub>3</sub>), 20.2 (C4-CH<sub>3</sub>), 20.4 (C2-CH<sub>3</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 59.1 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 121.3 (C3'), 128.9 (C2'), 126.3 (C6), 131.4 (C5), 143.2 (C1'), 143.6 (C3), 146.3 (C4'), 154.4 (C2), 156.1 (C4)

chromatographisch kein 4-Acetamidobenzolsulfochlorid mehr nachzuweisen ist (nach etwa 6 Stunden), wird **10** abgesaugt und mit wenig Ether gewaschen.

Ausb.: 80 mg (79%); Schmp.: 238°C; <sup>1</sup>H-NMR (*DMSO*-d<sub>6</sub>, *TMS*):  $\delta$  (ppm) = 1.33/1.64 (2t, 4H, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, Toly-CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (s, 6H, C2-, C4-CH<sub>3</sub>), 4.54 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 6.99/7.02 (2d, 4H, *J* = 8.5 Hz, Toly-H), 7.57 (s, 1H, NH), 7.67/7.76 (2d, 4H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 8.09 (s, 1H, C3-H), 9.24 (s, 1H, C6-H), 10.50 (s, 1H, NH); C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (544.68); ber.: C 57.33, H 5.92, N 10.29, S 11.77; gef.: C 57.32, H 6.08, N 10.17, S 11.81; IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 576, 634, 1095, 1322, 1402, 1591, 1693, 2858, 2942, 3045.

*1-( $\omega$ -(4-Amino-phenylsulfamoyl)-butyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-4-tolyl)-sulfonamidat (11)*

In einem 25 ml Einhalsrundkolben trägt man 58 mg (0.105 mmol) **10** in 10 ml wäßrige 10%ige NaOH ein und kocht etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rückfluß. Nach beendeter Reaktion neutralisiert man die Reaktionslösung mit 1 N Salzsäure. Anschließend wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen.

Ausb.: 48 mg (89.7%); Schmp.: 188–190°C; <sup>1</sup>H-NMR (*DMSO*-d<sub>6</sub>, *TMS*):  $\delta$  (ppm) = 1.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, Toly-CH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77 (s, 6H, C2-, C4-CH<sub>3</sub>), 4.55 (s, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 6.62 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.05 (s, 4H, Toly-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 8.13 (s, 1H, C3-H), 9.27 (s, 1H, C6-H), 11.16 (s, 1H, NH); IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 516, 1149, 1307, 1508, 1596, 1633, 2852, 3041, 3382, 3428, 3534.

*Synthese der Verbindungen 12–17 und 19–21; allgemeine Arbeitsvorschrift*

In einem 25 ml Einhalskolben werden zu einem Gemisch aus 5 ml Ethanol und 0.2 ml Wasser nacheinander 50 mg (0.18 mmol) Thiazin-6-carbaldehyd **1a** und das entsprechende Amin (Ethanolamin 0.27 mmol, N,N-Dimethylethylendiamin 0.36 mmol, 2-Aminoethyltrimethylammoniumchlorid 0.27 mmol, 2-Phenylethylamin 0.18 mmol, Tryptamin 0.18 mmol, Dopamin Hydrochlorid 0.36 mmol, 1-Phenylethylamin 0.27 mmol, Allylamin 0.27 mmol,  $\beta$ -Alaninmethylesterhydrochlorid 0.18 mmol) gegeben (bei Hydrochloriden wird zusätzlich die äquimolare Menge Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zugeben). Der Reaktionsverlauf wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Wenn kein Aldehyd mehr nachzuweisen ist (etwa 1–2 Stunden), engt man im Vakuum ein. Der gelbe Rückstand wird mit 5 ml Chloroform versetzt, und ungelöste Bestandteile werden abfiltriert. Das Produkt wird aus der Lösung in der Kälte mit 5 ml Ether ausgefällt, abgesaugt, mit wenig Ether gewaschen und getrocknet.

*N-(2-(5-Hydroxyindol-3-yl)-ethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-(N-phenyl)-sulfonamidat (18)*

30 mg (0.11 mmol) Thiazin-6-carbaldehyd **1b** werden in 8 ml Ethanol suspendiert und mit 61 mg (0.15 mmol) Serotonin-creatininsulfat-Monohydrat sowie 32 mg (0.30 mmol) Natriumcarbonat, gelöst in 2 ml Wasser, versetzt. Nachdem dünnschichtchromatographisch kein Aldehyd mehr nachzuweisen ist, wird die Reaktionslösung filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt, der verbleibende Rückstand zuerst mit 5 ml Diethylether, danach mit 3 ml Chloroform gewaschen und das Umlagerungsprodukt aus dem Rückstand mit 4 ml Ethanol ausgelaugt. Durch langsame Zugabe von Diethylether zur ethanolischen Lösung fällt man das Reaktionsprodukt aus. Zur Abtrennung des Creatinins wird nach dem Absaugen des ausgefallten Feststoffs auf der Fritte mit 0.5 ml einer stark verdünnten Salzsäurelösung (pH 5) gewaschen und abschließend getrocknet.

*2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-6-(9H-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-1-yl)-1,2-thiazin (22a-d); allgemeine Arbeitsvorschrift*

In einem 50 ml Einhalskolben werden 0.36 mmol Thiazin-6-carbaldehyd **1a–d** und 120 mg (0.75 mmol) Tryptamin in 25 ml Methylenchlorid in Gegenwart von 175  $\mu$ l (10 mmol) Trifluoressigsäure gelöst. Die orange-braune Reaktionslösung wird einen Tag bei Raumtemperatur gerührt und danach 4–5 Stunden im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsablauf wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittel: Methanol). Wenn kein Aldehyd mehr nachzuweisen ist, wird die Reaktionslösung eingengt. Es verbleibt ein öliger Rückstand, der mit verd. NaOH und Ether versetzt wird. Die etherische Phase wird abgetrennt, mit wenig stark verd. HCl gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibt das  $\beta$ -Carbolin.

*3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-(4-methyl-phenyl)-6-(9H-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-1-yl)-1,2-thiazin (22a)*

Ausb.: 95 mg (62.8%); Schmp.: 182–185 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDS):  $\delta$  (ppm) = 1.89 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, Toly-CH<sub>3</sub>), 2.79/2.87/3.11/3.42 (4m, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.55 (s, 1H, CH), 5.59 (s, 1H, C4-H), 7.07 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, Indol-H), 7.14 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz, Indol-H), 7.23 (s, 4H, Toly-H), 7.30 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Indol-H), 7.47 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, Indol-H), 8.11 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = Thiazin-C: 145.03, 109.66, 142.99, 123.76 (C3-C6), 21.82 (C3-CH<sub>3</sub>), 21.22 (C5-CH<sub>3</sub>), Carbolin-C: 123.3 (C1a), 50.7 (C1), 44.5 (C3), 19.47 (C4), 109.66 (C4a), 127.2 (C5a), 118.11, 119.37, 121.67, 111.1 (C5-C8), 135.8 (C8a), Toly-C: 131.65, 129.32, 130.17, 139.85 (C1-C4), 21.17 (CH<sub>3</sub>); C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> (419.54); ber.: C 68.71, H 6.01, N 10.02, S 7.64; gef.: C 68.68, H 6.37, N 10.08, S 7.54; MS (70 ev): *m/z* = 419 (M<sup>+</sup>, 14%), 354 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>, 33%), 249

**Tabelle 3.** Schmelzpunkte, Ausbeuten und Elementaranalysen der N-substituierten Produkte **12–21**

Schmp. (°C)	Ausbeute (%)	Elementaranalyse (%)	%				
			C	H	N	S	Cl
<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>12</b> )							
204	83	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> (320.41)	ber. 59.98 gef. 59.55	6.29 6.61	8.74 8.57	10.01 9.87	
<i>N</i> -( <i>N,N</i> -Dimethylaminoethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>13</b> )							
175–177	67	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> (347.48)	ber. 62.22 gef. 62.15	7.25 7.86	12.09 11.98	9.23 9.24	
<i>N</i> -(2-Chloridotrimethylamoniumethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>14</b> )							
190 (Zers.)	77	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl (397.96)	ber. 57.34 gef. 57.54	7.09 7.12	10.56 10.32	8.06 8.71	8.91 8.91
<i>N</i> -(2-Phenyl-ethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>15</b> )							
189–191	79	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> (380.50)	ber. 69.45 gef. 69.67	6.36 6.35	7.36 7.48	8.43 8.45	
<i>N</i> -(Indol-3-yl-ethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>16</b> )							
149–151	76.6	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> (419.54)	ber. 68.71 gef. 68.74	6.01 6.05	10.02 10.11	7.64 7.52	
<i>N</i> -(2-(5,4-Dihydroxy-phenyl)-ethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>17</b> )							
165 (Zers.)	65	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (412.50)	ber. 64.06 gef. 64.02	5.86 5.79	6.79 6.83	7.77 7.65	
<i>N</i> -(2-(5-Hydroxyindol-3-yl)-ethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -phenyl)-sulfonamidat ( <b>18</b> )							
175 (Zers.)	60	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> (421.51)	ber. 65.54 gef. 65.56	5.50 5.47	9.97 9.93	7.61 7.53	
<i>N</i> -(1-Phenyl-ethyl)-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>19</b> )							
110–113	54	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> (380.50)	ber. 69.45 gef. 69.08	6.36 6.45	7.36 7.18	8.43 8.55	
<i>N</i> -Allyl-2,4-dimethyl-pyridinium-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamidat ( <b>20</b> )							
150–152	62	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> (316.42)	ber. 64.53 gef. 64.04	6.37 6.68	8.85 8.56	10.13 9.93	
2,4-Dimethyl-pyridin-5-( <i>N</i> -4-tolyl)-sulfonamid ( <b>21</b> ; vgl. Lit. [3])							

(C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NSO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 46%), 185 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>, 35%), 170 (C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100%), 144 (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, 21%), 92 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 24%), 58 (C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 77%), 43 (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 84%); IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 599, 819, 1286, 1382, 1508, 2919, 3380, 3434.

### 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-6-(9*H*-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-1-yl)-1,2-thiazin (**22b**)

Ausb.: 80 mg (55%); Schmp.: 175–178 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDS):  $\delta$  (ppm) = 1.90 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.90/3.28/3.45/3.57 (4m, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.75 (s, 1H, CH), 5.80 (s, 1H, C4-H), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, Indol-H), 7.17 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, Indol-H), 7.31 (d, 5H, *J* = 6.7 Hz, Ar-H), 7.41 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Indol-H), 7.45 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Indol-H), 8.30 (s, NH); C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> (405.51); ber.: C 68.12, H 5.72, N 10.36, S 7.91; gef.: C 68.14, H 5.96, N 10.23, S 7.78.



**Tabelle 4.** <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Daten der Produkte **12–21**

	$\delta$ (ppm) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , TMS)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ) (KBr)
<b>12</b>	2.08 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.72 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.76 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 3.78 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.62 (s, 2H, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 5.21 (s, 1H, OH), 6.70/6.74 (2d, 4H, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar-H), 7.83 (s, 1H, C3-H), 8.99 (s, 1H, C6-H)	574, 983, 1126, 1504, 1619, 3074, 3390, 3434, 3461
<b>13</b>	2.07 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.13 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.60 (t, 2H, <i>J</i> = 5.1 Hz, CH <sub>2</sub> ), 2.70 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.75 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.60 (t, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz, CH <sub>2</sub> ), 6.69/6.71 (2d, 4H, <i>J</i> = 6.2 Hz, Ar-H), 7.80 (s, 1H, C3-H), 8.90 (s, 1H, C6-H)	574, 630, 981, 1108, 1232, 1504, 1610, 2829
<b>14</b>	2.17 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.69 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.93 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 3.17 (s, 9H, N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3.68 (t, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH <sub>2</sub> ), 4.04 (t, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.99 (s, 4H, Ar-H), 8.14 (s, 1H, C3-H), 9.48 (s, 1H, C6-H)	574, 977, 1284, 1483, 2969, 3382, 3436
<b>15</b>	2.07 (s, 3H, Toly-CH <sub>3</sub> ), 2.54 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.76 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 3.06/4.76 (2t, 4H, <i>J</i> = 6.8 Hz, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -), 6.78 (s, 4H, Toly-H), 7.12 (s, 2H, Ar-H), 7.25 (s, 3H, Ar-H), 7.81 (s, 1H, C3-H), 9.13 (s, 1H, C6-H)	576, 1128, 1284, 1502, 1608, 2923, 3334, 3477, 3504
<b>16</b>	2.06 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.43 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.75 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 3.19 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.77 (s, 2H, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.77 (s, 4H, Ar-H), 6.86 (s, 1H, Pyrrol-H), 6.96 (t, 1H, <i>J</i> = 7.0 Hz, Indol-H), 7.08 (t, 1H, <i>J</i> = 7.3 Hz, Indol-H), 7.34 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz, Indol-H), 7.46 (d, 1H, 7.7 Hz, Indol-H), 7.73 (s, 1H, C3-H), 9.12 (s, 1H, C6-H), 10.95 (s, NH)	576, 1020, 1257, 1286, 1456, 1504, 1608, 2921, 3280, 3386, 3419
<b>17</b>	2.05 (s, 3H, Toly-CH <sub>3</sub> ), 2.45 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.73 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 2.80 (t, 2H, <i>J</i> = 6.2 Hz, CH <sub>2</sub> ), 4.62 (t, 2H, <i>J</i> = 6.2 Hz, H <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.05 (d, 1H, <i>J</i> = 7.1 Hz, Ar-H), 6.34 (s, 1H, Ar-H), 6.43 (d, 1H, <i>J</i> = 7.9 Hz, Ar-H), 6.54 (d, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz, Toly-H), 6.72 (d, 2H, <i>J</i> = 6.5 Hz, Toly-H), 7.75 (s, 1H, C3-H), 9.07 (s, 1H, C6-H)	1124, 1259, 1286, 1504
<b>18</b>	2.49 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.76 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 3.09 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz, CH <sub>2</sub> ), 4.72 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz, N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> ), 6.53–6.64 (m, 2H, C-H/Ar-H), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.83 (d, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz, Ar-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 6.95 (m, 2H, Ar-H), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H), 7.77 (s, 1H, C3-H), 8.70 (s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H, C6-H), 10.60 (s, 1H, OH)	1124, 1261, 1288, 1485, 1589, 1629
<b>19</b>	1.85 (d, 3H, <i>J</i> = 6.4 Hz, CH <sub>3</sub> ), 2.11 (s, 3H, Toly-CH <sub>3</sub> ), 2.76 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.83 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 6.27 (q, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz, CH), 6.56/6.71 (2d, 4H, <i>J</i> = 7.8 Hz, Toly-H), 7.32 (s, 2H, Ar-H), 7.43 (s, 1H, Ar-H), 7.45 (s, 2H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, C4-H), 8.63 (s, 1H, C6-H)	568, 1029, 1286, 1456, 1502, 1608, 450, 3504
<b>20</b>	2.11 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.59 (s, 3H, C4-CH <sub>3</sub> ), 2.81 (s, 3H, C2-CH <sub>3</sub> ), 4.85 (d, 1H, <i>J</i> = 17.2 Hz, =CH <sub>2</sub> ), 5.14 (d, 2H, <i>J</i> = 4.6 Hz, CH <sub>2</sub> ), 5.31 (d, 1H, <i>J</i> = 10.5 Hz, =CH <sub>2</sub> ), 5.86 (m, 1H, =CH-), 6.76/6.82 (2d, 4H, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ar-H), 7.32 (s, 1H, C3-H), 9.12 (s, 1H, C6-H)	541, 983, 1018, 1288, 1448, 1504, 1608, 2989, 3010
<b>21</b>	vgl. Lit. [3]	

*3,5-Dimethyl-2-(4-chlor-phenyl)-1,1-dioxo-6-(9H-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-1-yl)-1,2-thiazin (22c)*

Ausb.: 70 mg (47%); Schmp.: 130°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, HMDS):  $\delta$  (ppm) = 1.89 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>), 2.81/3.15/3.47/3.67 (4m, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.59 (s, 1H, CH), 5.69 (s, 1H, C4-H), 7.08 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, Indol-H), 7.13 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, Indol-H), 7.27 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, Indol-H), 7.45 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, Indol-H), 8.12 (s, NH);

$C_{23}H_{22}N_3SO_2Cl$  (439.96); ber.: C 62.79, H 5.04, N 9.55, S 7.29, Cl 8.06; gef.: C 62.66, H 5.37, N 9.44, S 7.46, Cl 7.87.

*3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-(4-methoxy-phenyl)-6-(9H-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-1-yl)-1,2-thiazin (22d)*

Ausb.: 94 mg (60%); Schmp.: 160–165°C;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , *HMDS*):  $\delta$  (ppm) = 1.87 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.76–3.44 (m, 2CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.09 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.13 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 8.04 (NH);  $C_{24}H_{25}N_3SO_3$  (435.54); ber.: C 66.19, H 5.79, N 9.65, S 7.36; gef.: C 66.15, H 5.95, N 9.48, S 7.33.

*3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-(4-methyl-phenyl)-6-(9H- $\beta$ -carbolin-1-yl)-1,2-thiazin (23a)*

In einem 25 ml Einhalskolben werden 60 mg (0.143 mmol) Tetrahydro- $\beta$ -carbolin **22a** und 180 mg 10% Pd/Aktivkohle in 10 ml Toluol drei Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Dehydrierung wird die Lösung filtriert und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Das Dehydrierungsprodukt verbleibt als öliges Rückstand.

Ausb.: 20 mg (34%);  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , *HMDS*):  $\delta$  (ppm) = 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.52 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 8.09 (d, 1H, 7.8 Hz), 8.49 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 9.17 (NH).

## Dank

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Kultusministerium Sachsen-Anhalt* sowie dem *Deutschen Akademischen Austauschdienst* unterstützt.

## Literatur

- [1] Helferich B, Dhein R, Geist K, Jünger H, Wiehle D (1961) *Liebigs Ann Chem* **646**: 32
- [2] Fanghänel E, Mohammed HA, Richter AM, Radeaglia R (1984) *Z Chem* **11**: 403
- [3] Fanghänel E, Hucke A, Lochter T, Baumeister U, Hartung H (1996) *Synthesis* 1375
- [4] Fanghänel E, Bartossek H, Lochter T, Baumeister U, Hartung H (1997) *J Prakt Chem* **339**: 277
- [5] Kleemann A (1977) *Chem-Ztg* **101**: 389
- [6] Goldmann S, Stoltefuß J (1991) *Angew Chem* **103**: 1587
- [7] Northey EH (1948) *Sulfonamides*. Reinhold Publishing, New York
- [8] a) Ungemach F, Cook JM (1978) *Heterocycles* **8**: 1089; b) Perez C, Janin LY, Grierson SD (1996) *Tetrahedron* **52**: 987
- [9] Döpke W (1976) *Ergebnisse der Alkaloidchemie*, Band 1. Akademie-Verlag, Berlin, p 601

*Received August 24, 1997. Accepted September 4, 1997*