

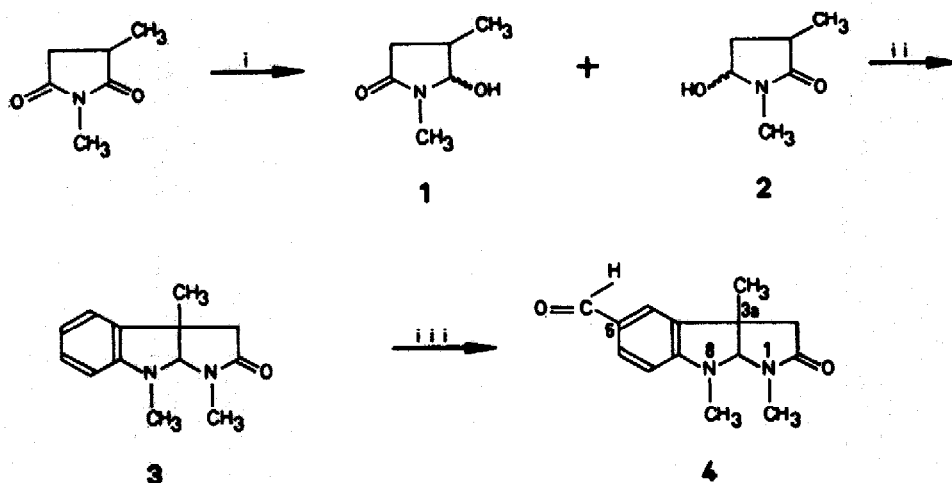
ISOESERIN UND HOMOISOESERIN. DARSTELLUNG UND STRUKTURAUFKLÄRUNG
 DES INDOLO-1,3-DIAZEPIN-SYSTEMS

Peter Rosenmund, Simeon Gektidis, Hannelore Brill und Renata Kalbe

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

Summary: A short and efficient synthesis of homo eseroline 5 is described. Isoeserine has the constitution and conformation shown in formula 8.

Die in Schema 1 vorgestellte Synthese gestattet es prinzipiell, die Positionen 1, 3a und 8 im Formelbild 3 zu variieren.



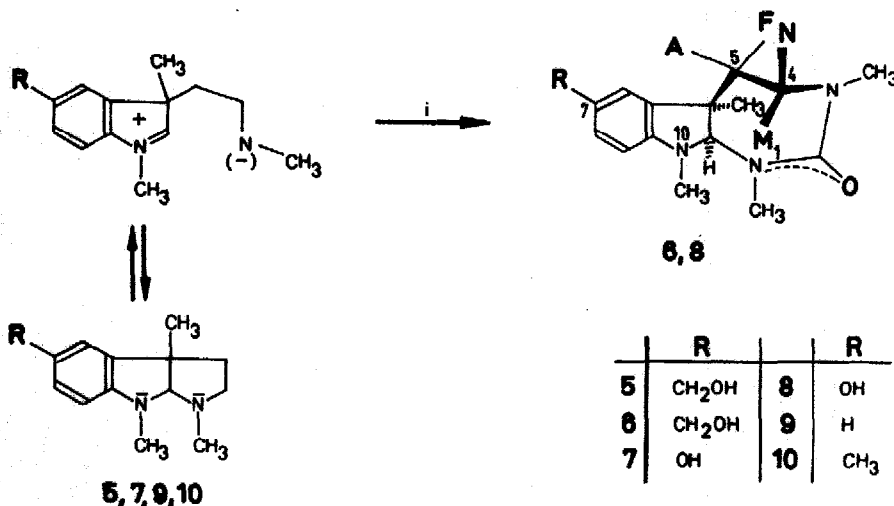
Schema 1: i: NaBH_4 , EtOH, CuCl_2 (1 equ.) RT.^{1,2} ii: $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Py} \cdot \text{HCl}$, 130°C^3 . iii: DMF, POCl_3 $5^\circ\text{C} \rightarrow 60^\circ\text{C}$ (1 h) \rightarrow R.T. (16 h).

Die im präparativen Maßstab nicht einfache Trennung von Nebenprodukten umgehen wir durch Vilsmeier-Formylierung des Rohprodukts, wodurch 4 in einer Ausbeute von ca. 80%, bezogen auf 1, erhalten wurde. (Schmp. 167°C , Benzol) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1- CH_3 : $\delta = 3.19$ (3H, s), 3-H: 2.70 (2H, AB, $J_{AB} = 17$ Hz), 3a- CH_3 : 1.52 (3H, s), 4-H: 6.58 (1H, d), 6-H: 7.65 (1H, dd), 7-H: 6.48 (1H, dd), 8a-H: 4.79 (1H, s), 5-CHO: 9.73 ppm (1H, s). 4 wird mit LiAlH_4 zum öligen 5 reduziert, das Pikrat kristallisiert in schönen Drusen (Schmp. 163°C (MeOH)), $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{DMSO})$ 1- CH_3 : $\delta = 3.12$ (3H, s), 2-H: 3.45 (2H, m), 3-H: 2.32 (2H, m), 3a- CH_3 : 1.52 (3H, s), 4-H: 7.14 (1H, d), 5- CH_2 -: 4.45 (2H, s), 6-H: 7.16 (1H, dd), 7-H: 6.58 (1H, d), 8- CH_3 : 2.85 (3H, s), 8a-H: 4.98 ppm (1H, s).

Setzt man 5 mit Methylisocyanat in Ether oder THF bei RT. um, erhält man statt des erwarteten Urethans unter Erweiterung des C-Ringes quantitativ das 1,3-Diazepin 6, was mit dem Durchlaufen einer zwitterionischen Zwischenstufe erklärt werden kann. 6: Schmp. $172-173^\circ\text{C}$ (MeOH), $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: 1- CH_3 : $\delta = 2.29$ (3H, s), 3- CH_3 : 2.67 (3H, s), 4-H: 2.8 (2H, m), 5-H: 1.59 u. 2.05 (2H, mm), 5a- CH_3 : 1.32 (3H, s), 6-H: 6.96 (1H, d), 7- CH_2 : 4.35 (2H, d), 7-OH: 4.91 (1H, t), 8-H: 7.02 (1H, dd), 9-H: 6.46 (1H, dd), 10- CH_3 : 2.58 (3H, s), 10a-H:

4.29 ppm (1H, s), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): δ = 1-CH₃: 40.3, 2: 158.1, 3-CH₃: 33.6, 4: 46.5, 5: 37.3, 5a: 43.6, 5a-CH₃: 25.5, 5b: 132.5, 6: 121.3, 7: 134.2, 8: 126.9, 9: 106.5, 9a: 149.5, 10-CH₃: 33.4, 10a: 93.3 ppm. Die Struktur wurde mittels NMR-Methodik sichergestellt.

Vollkommen analog verläuft die Umsetzung von Physostigmol (Eserol)⁴⁾ **7** zu Isoeserin **8**,^{5,6)} wie die im Aliphatenbereich fast identischen Spektren belegen (Schema 2).



Schema 2: i: CH₃-N=C=O (1,2 equ.) THF, RT.

Zur Konformationsanalyse von **8** wurde eine computergestützte Simulation des AFMN-Systems der Protonen an C-4 und C-5 durchgeführt. Wir erklären den deutlichen Shiftunterschied zwischen A und F von fast 0,5 ppm durch den Einfluß des Aromaten. F steht zu M fast antiperiplanar, wohingegen die sehr kleine Kopplung J_{AM} einen nahezu rechten Winkel andeutet. Die wesentliche Harnstoffmesomerie führt über N-1, wie durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der 1-CH₃ und 3-CH₃ nahegelegt wird. **8**: Schmp. 196-197°C (MeOH), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 1-CH₃: δ = 2.99 (3H, s), 3-CH₃: 2.70 (3H, s), 4-H: 2.87 (2H, M+N, m), 5-H: 1.52 (A, m) und 2.00 (F, m), 5a-CH₃: 1.30 (3H, s), 6-H: 6.48 (1H, d), 7-OH: 8.6 (1H, s), 8-H: 6.50 (1H, dd), 9-H: 6.38 ppm (1H, dd). J_{AF} : -13,3, J_{FM} : +12.6, J_{FM} : +2.3, J_{AM} : +0.8, J_{MN} : -14.2 Hz. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) 1-CH₃: δ = 40.2, 2: 158.2, 3-CH₃: 37.2, 4: 46.3, 5: 36.7, 5a: 43.7, 5a-CH₃: 25.2, 5b: 135.5, 6: 110.1, 7: 150.5, 8: 113.5, 9: 107.9, 9a: 150.5, 10-CH₃: 34.8, 10a: 93.9 ppm. Die Ringerweiterungsreaktion ist abhängig vom Substituenten R in Position 5, mit R = H bzw. CH₃ erhält man unter gleichen Bedingungen kein Diazepin.

Wir danken den Herren Dr. G. Zimmermann und Dipl.Chem. B. Brandt, beide Universität Frankfurt/M. für unabhängige Durchführung der Computersimulation.

1) J.C. Hubert, J.B.P.A. Wijnberg und W.N. Speckamp, *Tetrahedron* **31**, 1437-41 (1975).

J.B.P.A. Wijnberg, H.E. Shoemaker und W.N. Speckamp, *Tetrahedron* **34**, 179-187 (1978). Die Autoren geben eine Begründung für die Regioselektivität der Reduktion an.

2) Atta-ur-Rahman, M. Ghazala, N. Sultan und M. Baskir, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1773-74 (1980). Es bildet sich 1:2 \approx 2:1

3) W.M. Welch, *Synthesis* 1977, **S. 645**.

4) A. Brossi, B. Schöenberg und Qiang-Sheng Yu, *Heterocycles* **26**, 1271 (1987).

5) M. Polonowski und C. Nitzberg, *Bull. Soc. Chim.* **19**, 27-37 (1916).

6) T. Kobayashi, *Liebigs Ann. Chem.* **536**, 143-163 (1938).

(Received in Germany 23 August 1988)