Lactamacetale als potentielle Enamin-Synthone in Heterocyclensynthesen, 4. Mitteilung Einstufen-Synthese des γ -Carbolingerüsts durch Diels-Alder-Reaktion von Indol-, Keten-N,O-acetalen*

Lactam Acetals as

Potential Enamine Synthons in Heterocyclic Synthesis, 4th Communication

One Step Synthesis of the γ -Carboline Frame *via* Diels-Alder Reaction
of Indol-“Keten-N,O-Acetals”

Hans Möhrle* und Heinz Dwuletcki

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf 1

Z. Naturforsch. **42b**, 1032–1034 (1987); eingegangen am 5. März 1987

Lactam Acetals, Heterocyclic Synthesis, Cycloaddition Reactions, γ -Carbolines

2-Alkoxy-indoles **2a**, **b** can be regarded as cyclic ketene-N,O-acetals. Their regiospecific [4+2]-Diels-Alder reaction with inverse electron demand with the triazine **3** yield in a one step addition the γ -carboline (**4**).

Wie wir bereits zeigen konnten [1], bietet das Gleichgewichtssystem aus Lactamacetal (**1**) und cyclischem Keten-N,O-acetal (**2**) einen effektiven

Zugang zur Synthese kondensierter stickstoffhaltiger Heterocyclen im Zuge von Cycloadditionsreaktionen.

Wird das Gleichgewicht, welches im Fall unsubstituierter Verbindungen nahezu ausschließlich (die Konzentration von **2** liegt unterhalb der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Nachweisgrenze) auf der Seite der Lactamacetale liegt, durch Resonanzstabilisierung, hervorgerufen durch einen ankondensierten Benzolring, auf die Seite des Keten-N,O-acetals verlagert, können derartige Verbindungen in Substanz gewonnen werden [2]:

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Möhrle.

In Analogie zu unseren bisher erhaltenen Ergebnissen [1] führen die Umsetzungen von **2a**, **b** mit dem elektronenarmen Triazin **3** bei erhöhter Temperatur zur Bildung des pharmazeutisch interessanten γ -Carbolinsystems:

2a, b setzen sich als Keten-N,O-acetale im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf unter Eliminierung von Stickstoff und Alkohol um.

^{13}C -NMR-Untersuchungen des in 74-proz. Ausbeute erhaltenen Produktes **4** machen die Zugehörigkeit zur Reihe der γ -Carbolinderivate (Struktur **A**) wahrscheinlich, wie der Vergleich mit den Daten des Harmanhydrochlorids (**5**·HCl) [5] und daraus abgeleitet mit dem hypothetischen β -Carbolin **B** zeigt (vgl. Tab. I).

rigkeit zur Reihe der γ -Carbolinderivate (Struktur **A**) wahrscheinlich, wie der Vergleich mit den Daten des Harmanhydrochlorids (**5**·HCl) [5] und daraus abgeleitet mit dem hypothetischen β -Carbolin **B** zeigt (vgl. Tab. I).

Tab. ^{13}C -NMR-Daten von **4A** bzw. **4B** im Vergleich zu durch Inkrementrechnung bestimmten Werten [3, 4].

C-Atom	Harman·HCl(5 ·HCl) [5]	β -Carbolin 4B ^a	Vergleichswerte nach [3,4]		γ -Carbolin 4A
1	141,1 s	138,7 s	143,9 s	155,2 s	143,0 s ^b
3	137,3 d	141,0 s	142,1 s	152,3 s	142,32 s ^b
4	112,4 d	123,1 s	130,3 s	117,1 s	117,09 s ^c
5	121,3 d				125,36 d
6	127,6 d				121,71 d
7	119,1 d				129,12 d
8	111,9 d				109,09 d
10	134,7 s	140,9 s	150,5 s	154,5 s	142,82 s ^b
11	121,2 s	122,2 s	134,9 s	127,2 s	118,73 s ^c
12	127,2 s				121,26 s
13	140,6 s				139,81 s

^a Berechnete Werte aus den Daten für Harman·HCl

^{b, c} Zuordnung ist austauschbar

E = COOCH₂CH₃

Unterstützt wird die strukturelle Zuordnung durch den Vergleich des Decarboxylierungsproduktes von **4** mit dem entmethylierten Harmanderivat (**6**):

Nach oxidativem Abbau der 1-Methylgruppe des Harmans (**5**) und anschließender N-Methylierung beweist der dünnschichtchromatographische Vergleich mit dem Abbauprodukt **6** eindeutig das Vorliegen unterschiedlicher Carbolinderivate mit massenspektrometrisch bestimmter Molmasse m/z 182 (M^+).

Am Beispiel der „Indol-Keten-N,O-acetale“ (**2a**, **b**) kann gezeigt werden, daß die Funktionalisierung der Lactamgruppe zur Keten-N,O-acetalstruktur einen effizienten Syntheseweg für die Herstellung kondensierter Heterocyclensysteme durch Cycloadition darstellt.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, uncorr. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 177; KBr. – ^1H -NMR-Spektrum: Hitachi/Perkin-Elmer R-24 B (60 MHz) und Varian CFT 20 (80 MHz); int. Standard: TMS. – ^{13}C -NMR-Spektren: Varian CFT 20 (20 MHz); int. Standard: TMS. – Massenspektrometrie: Finnigan 3500; 70 eV.

9-Methyl- γ -carbolin-1,2,4-tricarbonsäure-triethylester (**4**)

1,49 g (5 mmol) 1,2,4-Triazin-3,5,6-tricarbonsäuretriethylester (**3**) werden mit 5 mmol 2-Alkoxy-1-methyl-indol [**2a** bzw. **2b**] in 50 ml absol. Toluol 36 h auf 120 °C erhitzt, wobei gasvolumetrisch bestimmt 0,11 l N_2 freigesetzt werden (entsprechend 95% Umsatz). Nach Abziehen des Lösungsmittels und Zusatz von Methanol zum verbleibenden Öl fallen 1,47 g (74%) **4** an, welches Methanol im Kristall gebunden enthält, einen Schmp. von 45 °C (aus Methanol) besitzt und nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Diisopropylether methanolfrei vom Schmp. 148 °C (aus Diisopropylether) gewonnen werden kann.

IR (KBr): 1765, 1730 cm^{-1} (CO-Ester). – MS (140 °C): m/z (rel. Int.%) = 398 (10; M^+), 326 (21), 325 (16), 254 (53), 252 (55), 180 (100), 179 (77). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8,75 („d“; 1H, 5-H arom.), 7,78–7,29 (m; 3H, 6-H, 7-H, 8-H), 4,77–3,97 (m; 6H, $3 \times \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,93 (s; 3H, N- CH_3), 1,63–1,37 (m; 9H, $3 \times \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) vgl. Tab.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (398,4)

Ber. C 63,31 H 5,57 N 7,03,

Gef. C 63,68 H 5,56 N 7,02.

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

- [1] H. Möhrle und H. Dwuletzki, Chem. Ber. **119**, 3591 und 3600; Z. Naturforsch. **42b**, 229 (1987).
 [2] H. Plöninger und D. Wild, Chem. Ber. **99**, 3070 (1966).
 [3] H.-O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag, Stuttgart (1984).

- [4] E. Pretsch, R. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag, Berlin (1976).
 [5] H. Wagner, T. Nestler und A. Neszmelyi, Tetrahedron Lett. **1978**, 2777.