

Oxazolo[3',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole und [1,3]-Oxazino[3',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole durch eine einfache Kondensationsreaktion von 3,4-Dihydro- β -carbolin mit α - bzw. β -Hydroxycarbonsäuren

Klaus Th. Wanner,*⁺ Ulrich Weber⁺

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-14195 Berlin, Germany

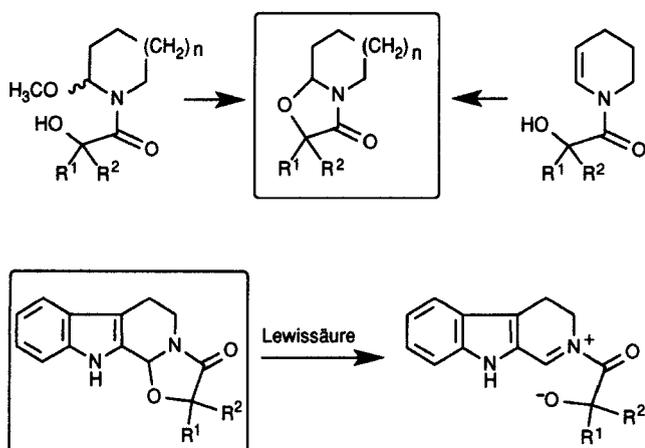
Received 22 July 1993; revised 25 October 1993

Oxazolo[3',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indoles and [1,3]-Oxazino[3',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indoles by a Simple Condensation Reaction of 3,4-Dihydro- β -carboline with α - and β -Hydroxycarboxylic Acids

3,4-Dihydro- β -carboline (**3**) is reacted with trimethylsilyloxyacyl chlorides **2a**, **2b**, **7** and **11** to give the 1,3-oxazolidin-4-ones **4a/5a** and **4b/5b** and the 1,3-oxazin-4-ones **8/9** and **12**, respectively, representing a new condensation reaction. The enantiomeric purity of the compounds **4a** and **5a** derived from (*S*)-mandelic acid [(*S*)-**1a**] is found to be greater than 99.5 ee thus establishing that the procedure is compatible with chiral compounds.

Ein 4-Oxazolidinonring ist das gemeinsame Strukturelement einer Reihe von Substanzen mit antikonvulsiven Eigenschaften – aus der Klasse der Perhydrooxazolo[3,2-*a*]pyridine^{1,2} und -azepine¹ – und stellt damit einen vielversprechenden Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Antiepileptika dar. 4-Oxazolidinone sind zudem nützliche Synthesebausteine, so etwa bei der Herstellung von Oxazolen,³ oder α -Hydroxycarbonsäuren (bzw. α -Hydroxycarbonsäureamiden).⁴ Als "cyclische α -Alkoxyamide" können sie schließlich auch als Vorstufen für die Erzeugung von *N*-Acyliminiumionen dienen, wofür es bisher allerdings nur wenige Beispiele gibt.^{5,6}

Mit dem Ziel ein von uns entwickeltes Verfahren zur asymmetrischen Synthese α -substituierter Stickstoffheterocyclen mit chiralen *N*-Acyliminiumionen auf die Herstellung 1-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline auszudehnen, haben wir nach einem einfachen Zugang zu 4-oxazolidinon-anellierten 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen als Vorstufen für die *N*-Acyliminiumionenerzeugung gesucht (siehe Schema 1).



Schema 1

4-Oxazolidinone und homologe 1,3-Oxazin-4-one, die hier mit einbezogen wurden, lassen sich beispielsweise durch Kondensation von α - bzw. β -Hydroxycarbonsäureamiden mit Aldehyden erhalten,⁷ oder indem man *N*-(α - bzw. β -Hydroxyacyl)lactame reduziert und cycli-

siert.^{1,8} Ihre Synthese kann auch über Enamide² und α -Methoxyamide² erfolgen (siehe Schema 1). Für die Darstellung von β -Carbolinderivaten sind diese Verfahren, soweit überhaupt übertragbar, nur bedingt geeignet.

Wir stellen hier nun für β -Carbolinverbindungen (siehe Schema 2) ein neues, verallgemeinerbares Verfahren vor, bei dem wir die Ringsysteme formal aus einem Imin und einer α - bzw. β -Hydroxycarbonsäure aufbauen. Es basiert auf dem Einsatz entsprechender α - bzw. β -Trimethylsilyloxy-carbonsäurechloride (z. B. **2**). Diese können nach einem erst kürzlich von Kelly und LaCour (nur für α -Hydroxycarbonsäurederivate) vorgestellten Verfahren⁹ dargestellt werden, das sich an eine Methode für die Synthese analoger *tert*-Butyldimethylsilylderivate¹⁰ anlehnt. Kelly und LaCour nutzten ihre Säurechloride u. a. zur Säureamidstellung und zeigten an (*S*)-Mandelsäure [(*S*)-**1a**] daß optisch aktive Verbindungen dabei allenfalls unmerklich racemisieren. Dies ließ die Trimethylsilylderivate hier besonders geeignet erscheinen.

3,4-Dihydro- β -carbolin (**3**),¹¹ das für die Cyclokondensation benötigte Imin, ist seit langem bekannt, die Angaben zu seinem ¹H NMR-Spektrum sind aber noch lückenhaft. Nach Maclaren sind ¹H NMR-Spektren von **3** auch nicht sehr aussagekräftig,¹² wobei als Erklärung starke Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel angeführt werden.

Nach eigenen Untersuchungen gibt **3** in CDCl₃ tatsächlich nur komplex aussehende, schlecht aufgelöste und schwer mit **3** in Einklang zu bringende ¹H NMR-Spektren. In CD₃OD sind sie jedoch gut aufgelöst und entsprechen voll den Erwartungen. Als Erklärung bietet sich an, daß **3** vergleichbar den cyclischen Iminen 1-Pyrrolin¹³ und 1-Piperidin¹⁴ oligomerisieren kann, in Methanol jedoch nur die monomere Form annimmt.

Für die Cyclokondensation des Imins **3** mit (*S*)-Mandelsäure [(*S*)-**1a**] in einem Eintopfverfahren wurde (*S*)-**1a** zunächst mit Trimethylchlorsilan in Dichlormethan/Pyridin silyliert und dann mit Oxalylchlorid und Dimethylformamid als Katalysator, nach der Vorschrift von Kelly und LaCour,⁹ in das Säurechlorid **2a** überführt. Sodann wurde 3,4-Dihydro- β -carbolin (**3**) in Pyridin hinzugegeben und der Ansatz 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, schließlich mit Zitronensäure versetzt und nach einer weiteren halben Stunde aufgearbeitet. Die gesuchten diastereomeren Oxazolidine **4a** und **5a** wurden nach Säulenchromatographie in Ausbeuten von 37 und 14% isoliert.

Die ¹H NMR-Spektren von **4a** und **5a** bestätigen die erfolgreiche Ringanellierung. Besonders signifikant sind die Signale der H-2 und H-11b Protonen, die bei **4a** bei 5.45 (H-2) und 6.46 ppm (H-11b) und bei **5a** bei 5.28 (H-2)

3H-4,9-Dihydropyrido[3,4-b]indol (3):¹¹

¹H NMR (CD₃OD): δ = 2.85 (t, J = 8.4 Hz, 2 H, 4-H), 3.79 (dt, J = 1.8, 8.4 Hz, 2 H, 3-H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1 H_{arom}), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1 H_{arom}), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1 H_{arom}), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1 H_{arom}), 8.30 (s, 1 H, 1-H).

NH-Proton von **3** ist wegen H/D-Austausch mit CD₃OD nicht nachweisbar. Die bei 3-H zu beobachtende Dublett-Aufspaltung geht nach einem HH-COSY-Spektrum auf eine Kopplung mit 1-H zurück.

¹³C NMR (CD₃OD): δ = 20.0 (4-C), 48.95 (3-C), 113.4, 117.2, 120.9, 121.1, 125.7, 126.3, 129.4, 139.2, 154.1 (1-C).

Herstellung der Verbindungen 4a,b, 5a,b, 8, 9 und 12; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung der Hydroxycarbonsäure (S)-**1a**, (S)-**1b**, (S)-**6** bzw. **10** in CH₂Cl₂ (6 mL) und Pyridin (0.49 mL) wurde mit 4-Dimethylaminopyridin (2 mg) versetzt. Unter kräftigem Rühren wurde bei RT langsam Me₃SiCl (0.77 mL, 6.07 mmol) zugetropft, worauf ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach vierstündigem Rühren bei RT wurden 3 Tropfen DMF zugegeben. Anschließend wurde auf 0°C abgekühlt und mit Oxalylchlorid (0.26 mL, 3 mmol) versetzt; dabei trat eine starke Gasentwicklung auf. Es wurde noch 1 h bei 0°C und danach 30 min bei RT gerührt. Nach erneutem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0°C wurde eine Lösung von **3** (542.3 mg, 3.19 mmol) in Pyridin (1.77 mL) zugetropft und anschließend 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von Zitronensäure (670 mg) in MeOH (6 mL) wurde noch 30 min bei RT gerührt und die Reaktionsmischung anschließend im Vakuum auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingengt und sodann mit EtOAc (40 mL) versetzt. Die org. Phase wurde mit 1 N HCl (40 mL) gewaschen, die wäßrige Phase einmal mit EtOAc (10 mL) rückextrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden schließlich erst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (30 mL) und dann mit NaCl-Lösung (30 mL) geschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die Kondensationsprodukte wurden aus dem Rückstand durch SC an Kieselgel isoliert (Fließmittel: CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2 bei **4** und **5**; CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1 bei **8**, **9** und **12**). Ausbeuten beziehen sich auf den Mengeneinsatz von Hydroxycarbonsäuren.

(2S,11bR)-5,6,11,11b-Tetrahydro-2-phenyloxazol[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3(2H)-on (**4a**) und (2S,11bS)-5,6,11,11b-Tetrahydro-2-phenyloxazol[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3(2H)-on (**5a**): Aus (S)-**1a** (445.8 mg, 2.93 mmol); Elutionsreihenfolge bei der SC: **5a** vor **4a**.

5a: farblose Kristalle; mp 192–195°C; Ausbeute: 124.3 mg (14%); $[\alpha]_D - 45.6^\circ$ ($c = 0.21$, MeOH).

MS (70 eV): $m/z = 304$ (M⁺), 186, 169, 130.

IR (KBr): $\nu = 3400, 3300, 1700, 1450$ cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.82$ (dd, $J = 5.6, 14.4$ Hz, 1 H, 6-H), 3.00–3.14 (m, 1 H, CH₂), 3.20–3.36 (m, 1 H, CH₂), 4.54 (dd, $J = 5.6, 14.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.28 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 11b-H), 7.12–7.54 (m, 9 H_{arom}), 8.41 (s, 1 H, 11-H).

HPLC-Analyse: Hexan/2-Propanol, 90:10, 1.50 mL/min, 25.0 min, *ent*-**5a** nicht nachweisbar.

4a: farblose Kristalle; mp 170°C; Ausbeute: 329.5 mg (37%); $[\alpha]_D + 214^\circ$ ($c = 0.39$, MeOH).

MS (70 eV): $m/z = 304$ (M⁺), 186, 169, 130.

IR (KBr): $\nu = 3360, 3260, 1710, 1440$ cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.85$ (dd, $J = 5.3, 15.5$ Hz, 1 H, 6-H), 2.97–3.03 (m, 1 H, 6-H), 3.29 (dt, $J = 5.3, 12.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.54 (dd, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.46 (s, 1 H, 11b-H), 7.14–7.56 (m, 9 H_{arom}), 8.44 (s, 1 H, 11-H).

Ein HH-COSY-Spektrum zeigte, daß die bei 2-H zu beobachtende Kopplung von 11b-H ausgeht.

HPLC-Analyse: Hexan/2-Propanol, 90:10, 1.50 mL/min, 24.8 min, *ent*-**4a** nicht nachweisbar.

(2R,11bR)-5,6,11,11b-Tetrahydro-2-phenyloxazol[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3(2H)-on (*ent*-**5a**) und (2R,11bS)-5,6,11,11b-

Tetrahydro-2-phenyloxazol[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3(2H)-on (*ent*-**4a**):

Mit (R)-(-)-Mandelsäure [(R)-**1a**] wurden die zu **4a** und **5a** enantiomeren Verbindungen *ent*-**4a**, und *ent*-**5a** erhalten, die mit **4a** und **5a** abgesehen von den optischen Drehrichtungen und den Retentionszeiten bei der HPLC-Analyse in allen analytischen Daten übereinstimmen.

ent-**5a**: $[\alpha]_D + 45.6^\circ$ ($c = 0.22$, MeOH); *ent*-**4a**: $[\alpha]_D - 216^\circ$ ($c = 0.40$, MeOH).

HPLC-Analyse: Hexan/2-Propanol = 90:10, 1.50 mL/min, *ent*-**5a**: 20.9 min, *ent*-**4a**: 29.8 min, **4a** und **5a** jeweils nicht nachweisbar.

(2S,11bR)-5,6,11,11b-Tetrahydro-2-benzyloxazol[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-3(2H)-on (**4b**) und (2S,11bS)-5,6,11,11b-Tetrahydro-2-benzyloxazol[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (**5b**): Aus (S)-**1b** (486.9 mg, 2.93 mmol); Elutionsreihenfolge: **5b** vor **4b**.

5b: farblose Kristalle; mp 135–137°C; Ausbeute: 67.8 mg (7%); $[\alpha]_D - 57.1^\circ$ ($c = 0.60$, MeOH).

MS (70 eV): $m/z = 318$ (M⁺), 301, 227, 186, 169, 131.

IR (Nujol): $\nu = 3350, 3010, 2810, 1710, 1450, 1430$ cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.74$ (dd, $J = 5.1, 14.6$ Hz, 1 H, 6-H), 2.94–3.25 (m, 4 H, CH₂), 4.45 (dd, $J = 5.1, 14.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.60–4.62 (m, 1 H, 2-H), 6.02 (s, 1 H, 11b-H), 7.10–7.50 (m, 9 H_{arom}), 8.14 (s, 1 H, 11-H).

4b: farblose Kristalle; mp 80°C; Ausbeute: 261.7 mg (28%); $[\alpha]_D + 19.5$ ($c = 0.23$, MeOH).

MS (70 eV): $m/z = 318$ (M⁺), 227, 186, 160, 143, 131.

IR (KBr): $\nu = 3400, 3280, 1700, 1455$ cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 2.58$ –2.68 (m, 2 H, CH₂), 2.85 (dd, $J = 7.3, 14.4$ Hz, 1 H, CH₂), 3.07–3.21 (m, 2 H, CH₂), 4.35–4.51 (m, 1 H, 5-H), 4.78 (dd, $J = 3.4, 7.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.25 (s, 1 H, 11b-H), 6.25–7.74 (m, 9 H_{arom}), 8.16 (s, 1 H, 11-H).

(12bR,2S)-6,7,12,12b-Tetrahydro-2-methyl-2H-[1,3]oxazino[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-4(3H)-on (**8**) und (12bS,2S)-6,7,12,12b-Tetrahydro-2-methyl-2H-[1,3]oxazino[3',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol-4(3H)-on (**9**): Aus (S)-**6** (305.0 mg, 2.93 mmol); Elutionsreihenfolge: **9** vor **8**.

9: farblose Kristalle, mp 62–65°C; Ausbeute: 143.0 mg (19%); $[\alpha]_D - 11.8^\circ$ ($c = 0.38$, MeOH).

MS (70 eV): $m/z = 256$ (M⁺), 187, 169, 130.

IR (KBr): $\nu = 3390, 3260, 2960, 2910, 1635, 1440, 1300$ cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 1.33$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, CH₃), 2.40–2.46 (m, 2 H, 3-H), 2.64–2.72 (m, 1 H, 6-H), 2.90–3.12 (m, 2 H, 7-H), 3.97–4.03 (m, 1 H, 2-H), 4.90–5.00 (m, 1 H, 6-H), 6.23 (s, 1 H, 12b-H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H_{arom}), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H_{arom}), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H_{arom}), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H_{arom}), 8.34 (s, 1 H, 12-H).

Die Zuordnung der Protonen wurde mit Hilfe eines HH-COSY-Spektrums vorgenommen.

8: farblose Kristalle; mp 224–225°C; Ausbeute: 114.2 mg (15%); $[\alpha]_D + 2.22^\circ$ ($c = 0.18$, MeOH).

MS (70 eV): $m/z = 256$ (M⁺), 187, 169, 130.

IR (KBr): $\nu = 3400, 3260, 2910, 1640, 1450, 1440, 1390, 1300$ cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): $\delta = 1.29$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, CH₃), 2.25 (dd, $J = 11.2, 17.1$ Hz, 1 H, 3-H), 2.45–2.55 (m, 2 H, 3-H, 7-H), 2.60–2.80 (m, 1 H, 7-H), 2.85–2.95 (m, 1 H, 6-H), 4.15–4.25 (m, 1 H, 2-H), 4.80–4.86 (m, 1 H, 6-H), 6.15 (s, 1 H, 12b-H), 6.99 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H_{arom}), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H_{arom}), 7.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H_{arom}), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H_{arom}), 11.16 (s, 1 H, 12-H).

Die Zuordnung der Protonen wurde mit Hilfe eines HH-COSY-Spektrums vorgenommen.

5,6,13a,14-Tetrahydro-8H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-b][1,3]benzoxazin-8-on (**12**): Aus **10** (404.7 mg, 2.93 mmol); farblose Kristalle; mp 222–223°C; Ausbeute: 297 mg (35%).

MS (70 eV): $m/z = 290$ (M⁺), 169.

IR (KBr): $\nu = 3400, 1650, 1610, 1465, 1420 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.80\text{--}2.96$ (m, 2 H, CH_2), 3.15–3.29 (m, 1 H, CH_2), 4.74 (dd, $J = 2.9, 13.0 \text{ Hz}$, 1 H, NCH_2), 6.68 (s, 1 H, NCHO), 7.05–7.25 (m, 4 H_{arom}), 7.44 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H_{arom}), 7.59 (m, 2 H_{arom}), 7.92 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H_{arom}), 11.54 (s, 1 H, NH).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

⁺ Neue Anschrift: Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, D-80333 München, Germany

- (1) Sandoz, Ltd., Neth Appl. 6408293 (1965); *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 2089.
- (2) Wanner, K. Th.; Schünemann, J. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 1161.
- (3) Grudzinski, St.; Ropenga, J.; Zalega, U. D.; Gniadek, H. Polish Patent 97580 (1978); *Chem. Abstr.* **1979**, 90, 152162.
- (4) Cardillo, G.; Abul Hashem, Md; Tomasini, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1487.
Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Jarvie, E. T.; Badertscher, U.; Märki, H.-P.; Montgomery, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8161.
- (5) Wanner, K. Th.; Höfner, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, 322, 99.
- (6) Diez, A.; Pe-Quiang, H.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P.; Rubiralta, M. *Heterocycles* **1990**, 31, 485.
- (7) Boyd, G. V. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds., Pergamon: New York, 1984; p 230.
- (8) Griot, R. G.; Frey, A. J. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1661.
- (9) Kelly, S. E.; LaCour, T. G. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 859.
- (10) Wissner, A.; Grudzinskas, C. V. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3972.
- (11) Szántay, Cs.; Töke, L.; Bárzcai, M. B.; Kalas, G. *Periodica Polytechnica* **1965**, 9, 231; *Chem. Abstr.* **1966**, 65, 3847.
Für weitere Darstellungsverfahren siehe: Schöpf, C.; Steuer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1947**, 558, 124.
Whittaker, N. A. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 85.
O'Rell, D. D.; Lee, F. G. H.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3205.
Martin, S. F.; Benage, B.; Hunter, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5925.
- (12) Maclaren, J. A. *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 1617.
- (13) Poisel, H. *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 925.
- (14) Schöpf, C.; Arm, H.; Krimm, H. *Chem. Ber.* **1951**, 84, 690.
- (15) Pirkle, W. H.; House, D. W.; Finn, J. M. *J. Chromatogr.* **1980**, 192, 142.