

Indole, 12. Mitt.¹⁾:

β-Carboline aus Lactonen - Zur Synthese von Liganden am Norharman-Rezeptor

Jochen Lehmann* und Dominique Heineke

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-53121 Bonn

Eingegangen am 24. Februar 1994

Indoles, XII¹⁾: β-Carbolines from Lactones - Synthesis of Ligands of the Norharmane Receptor

6-Substituierte β-Carboline wurden in 5 Stufen aus α-Ethoxalyl-δ-valerolacton (**1**) für Untersuchungen an Norharman-Bindungsstellen in Rattenleber und Schweinehirn hergestellt. Die Pd-katalysierte Aromatisierung der *N*-Benzyl-tetrahydro-β-carboline unter Debenzylierung wurde am Beispiel **5a**→**6a** optimiert und dann auf andere Derivate übertragen. Zusätzliche Hydrogenolysen erfolgten bei **5d,h**. Durch Bromierung von **1a** erhaltenes **6d** ermöglicht den Zugang zum Radioliganden ³H-Norharman.

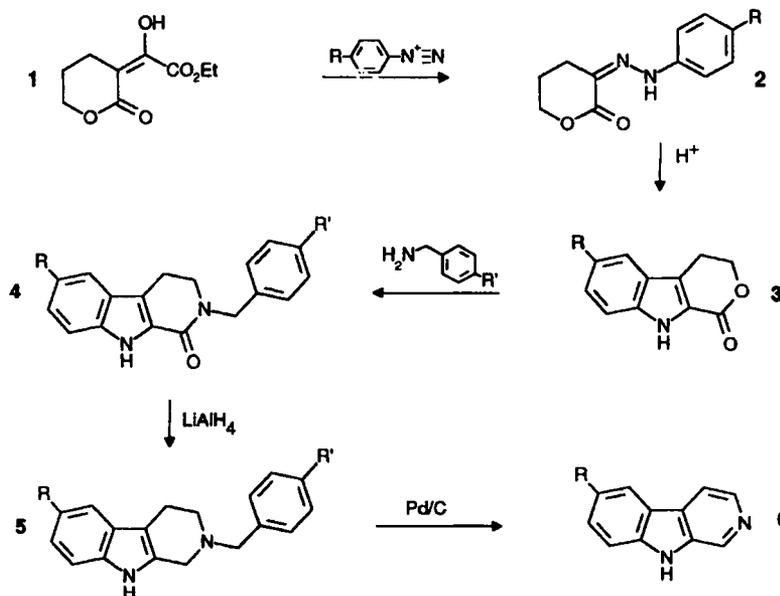
Starting from α-ethoxalyl-δ-valerolactone (**1**) 6-substituted β-carbolines were synthesized in 5 steps to enable investigations at the norharmane binding sites in rat liver and in pig brain. The Pd-catalyzed aromatization of *N*-benzyl-tetrahydro-β-carbolines with debenzilation was optimized with **5a**→**6a** and then used for the preparation of other derivatives. Additional hydrogenolyses occur with **5d,h**. Bromination of **1a** gives **6d** which can be transferred to the radioligand ³H-norharmane.

Es wird diskutiert, daß Norharman als endogener Ligand in Säugetieren und Mensch auftritt, spezifische Bindungsstellen im Organismus hat und dort durch Wechselwirkung z.B. an der Steuerung von Angst und Konfliktempfindungen beteiligt ist²⁻⁴⁾. Die experimentelle Überprüfungen dieses Postulats erfordert zunächst den Zugang zum Radioliganden ³H-Norharman, legt aber auch die Synthese von anderen Norharman-Derivaten nahe, um deren Affinität zu prüfen und möglicherweise auch antagonistische Aktivitäten zu finden.

Nach einem von uns schon früher entwickelten Syntheseweg^{1,5,6)}, wurden zunächst aus **1** und diazotierten Anilinen

die Hydrazonolactone **2a-j** dargestellt, diese zu den Pyrano[3,4-*b*]indolonen **3a-j** indolisiert, mit Benzylamin oder 4-Chlorbenzylamin lactamisiert und zu den Tetrahydro-β-carbolinen **5a-j** reduziert (Schema 1) (das Hydroxyethyl-Derivat **2g** wird bei der Indolisierung in HCl/Eisessig *O*-acetyliert, bei der Lactamisierung aber wieder deacetyliert.)

Der abschließende Syntheseschritt, nämlich eine Pd-katalysierte Aromatisierung unter gleichzeitiger Debenzylierung



Schema 1: R': H, Cl; R: siehe Tab. 2

Tab. 1: Aromatisierung von **5a** mit Pd/C 10%

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Mischung mit Pd/C in Sublimationsapparat, 15 Torr, 160°C, 1.5 h	Nur Edukt am Kühlfinger
Toluol, 3h Siedehitze	Keine Umsetzung
Benzylacetat, 1h Siedehitze	Geringe Menge 6a , viele Nebenprodukte
Wässrige Lösung von Maleinsäure, 15h Siedehitze	Sehr geringe Menge 6a , keine Nebenprodukte
Cumol, 4h Siedehitze	Größere Menge 6a , mind. 4 Nebenprodukte
Cumol, Benzylacetat, 3 h Siedehitze	Größere Menge 6a , mind. 4 Nebenprodukte
Frisch dest. Cumol, 15 min Siedehitze	Hauptprodukt 6a , 2 Nebenprodukte in geringer Menge

Tab. 2: Aromatisierung von **5a-j** mit Pd/C 10%ig/Cumol in der Siedehitze

Edukt (R')	Produkt	R	Reaktionszeit (min)	Ausb. (%)
5a (Cl)	6a	H	15	63
5b (H)	6b	CH ₃	15	68
5c (H)	6c	OCH ₃	30	67
5d (Cl)	6a	Br → H ^{a)}	15	59
5e (H)	6e	C(CH ₃) ₃	30	44
5f (H)	6f	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	15	31
5g (H)	6g	CH ₂ CH ₂ OH	35	87
5h (H)	6h	CF ₃	15	43
5i (H)	6i	F	20	54
5j (H)	6k	OCH ₂ C ₆ H ₅ → OH ^{b)}	15	43

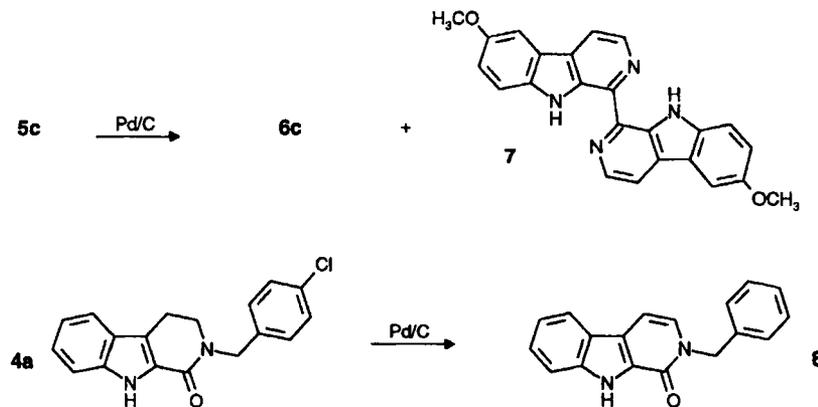
^{a)} Zusätzliche Dehydrobromierung. Nach Umsetzung mit Br₂/Fe resultiert **6d** (R = Br)

^{b)} Zusätzliche O-Debenzylierung

rung, wie sie *Perin-Roussel et al.* beschrieben⁷⁾, wurde in Reihenversuchen mit **5a** (R,R' = H) unter dc und teilweise auch gc/ms Kontrolle untersucht. Variiert wurden hierbei die Reaktionszeit, das siedende Lösungsmittel (Ethylacetat, H₂O, Toluol, Cumol verschiedener Reinheitsgrade, Diphenylether) und damit auch die Reaktionstemp., sowie der Zusatz von H₂-Akzeptoren (Maleinsäure, Benzylacetat). Tab. 1 gibt einen Teil der Versuche wieder und zeigt, daß beste Ausbeuten erzielt werden durch kurzes Behandeln in gereinigtem siedendem Cumol. Langes Erhitzen, sowie die Verwendung von Cumol minderer Reinheit erschwert die Reinsolierung von **6a**. Wir führen dies auf das Verhalten von siedendem Cumol und Cumolverunreinigungen in Gegenwart des Katalysators zurück. Erhitzt man nur das Lösungsmittel mit Pd/C, so läßt sich gc/ms die zeitabhängige Bildung von Dimeren und Umlagerungsprodukten beobachten⁸⁾. Gc/ms nachgewiesen wurde bei der Aromatisie-

rung von **5a** die Abspaltung des Benzylrestes als Toluol, aber auch die Bildung von Benzaldehyd.

Das am Beispiel **5a**→**6a** optimierte Aromatisierungsverfahren wurde auf die anderen Tetrahydro-β-carboline übertragen und damit ein neuartiger Zugang zu β-Carbolinderivaten verwirklicht. Tab. 2 gibt eine Übersicht und macht deutlich, daß begleitende Hydrogenolysen, wie Dehydrohalogenierung und O-Benzyl-Hydrogenolyse, nicht zu vermeiden sind. Trotz minimalem H₂-Angebot und räumlicher Entfernung vom H₂-abspaltenden Molekülteil dienen die hydrogenolysierbaren Gruppen in **5d** und **h** als zweite H₂-Akzeptoren neben der N-Benzylgruppe, was einer vollständigen Bindung des freiwerdenden Wasserstoffs entspricht. Andererseits wird bei der Aromatisierung von 4-Chlorbenzyl-tetrahydro-β-carbolinen nur 4-Chlortoluol und nicht Toluol gefunden, was jedoch nicht bedeutet, daß Chlor am Benzylrest unter den gegebenen Hydrierbe-



Schema 2

Tab. 3: ¹H-NMR-Daten (δ([D₆]DMSO), J(Hz)) der 6-substituierten β-Carboline 6b-1, 7

R ^{a)}	H ¹	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁷	H ⁸	NH
6b CH ₃	8.87d(1)	8.33d(5)	8.04dd(5/1)	8.00d(2)	7.38dd(8/2)	7.51d(8)	11.44e
6c OCH ₃	8.89d(1)	8.31d(5)	8.09dd(5/1)	7.78d(2)	7.20dd(8,5/2)	7.53d(8,5)	11.42e
6d Br	8.92d(1)	8.35d(5,5)	8.15dd(5,5/1)	8.49d(2)	7.65dd(8,5/2)	7.55d(8,5)	11.73e
6e C(CH ₃) ₃	8.88d(1)	8.33d(5)	8.14(dd(5/1)	8.23d(2)	7.64dd(8/2)	7.53d(8)	11.46e
6f (CH ₂) ₃ H ₃	8.87d(1)	8.30d(1,5)	8.08dd(5,3/1)	8.02d(1,5)	7.38dd(8,3/1,5)	7.52d(8,3)	11.48e
6g (CH ₂) ₂ OH	8.87d(1)	8.30d(5,5)	8.05dd(5,5/1)	8.03d(8,5/2)	7.40dd(8,5/2)	7.49d(8,5)	11.45e
6h CF ₃	8.89d(1)	8.41(d(5,5)	8.26dd(5,5/1)	8.65d(2)	7.81dd(8/2)	7.68d(8)	12.00e
6i F	8.91d(1)	8.33d(5,5)	8.09dd(5,5/1)	8.07dd(9,2,5)	7.39ddd(9/9/2,5)	7.60dd(9/2,5)	11.59e
6n OH	8.81d(1)	8.23d(5,5)	7.96dd(5,5/1)	7.50d(2)	7.06dd(8/2)	7.40d(8)	11.20e
7 OCH ₃	-	8.65d(5)	8.24d(5)	7.86d(2,5)	7.25dd(8,5/2,5)	7.83d(8,5)	12.01e

^{a)} CH₃: 2.35s. OCH₃: 3.88s. C(CH₃)₃: 1.39s. n-C₄H₉: 0.92 (t, 7 Hz, 3H, CH₃); 1.35 (sex, 7 Hz, 2H, CH₂CH₃); 1.65 (quin, 7 Hz, 2H, Ar-CH₂CH₂); 2.74 (t, 7 Hz, 2H, Ar-CH₂); 2.88 (t, 7 Hz, 2H, Ar-CH₂); 3.68 (dt, 7 Hz, 4 Hz, 2H, CH₂O). 4.61 (t, 4 Hz, 1H, OH). OCH₃: 3.90 s.

dingungen grundsätzlich stabil ist. Aus 4a mit R' = Cl entsteht nämlich als Hauptprodukt das ungesättigte enthalogenierte Lactam 8.

Nicht ganz zu vermeiden ist die Bildung von Nebenprodukten, von denen eines, ein 1,1'-Dimeres (7), bei der Aromatisierung von 5c isoliert wurde.

Voraussetzung für Bindungsstudien am Rezeptor ist ein Radioligand, der durch Behandlung einer halogenierten Verbindung mit Tritium erhalten werden kann. Wir re-bromierten deshalb das unter zweifacher Hydrogenolyse aus 5d (R' = Cl) erhaltene 6a und erhielten 6d, das von industrieller Seite (Fa. Amersham) in ³H-Norharman überführt wurde.

Daß die Bromierung in Position 6 erfolgt, wurde schon von *Roque et al.*⁹⁾ durch NOE-Experimente am N-methylierten Produkt gesichert, auch bei uns bestätigen die spektralen Daten die angenommene Struktur. Tab. 3 zeigt die ¹H-NMR-Daten aller β-Carboline und macht die Substituenteneinflüsse auf die chem. Verschiebungen der heteroaromatischen Protonen deutlich. 1-H erscheint stets als Dublett mit J = ca. 1 Hz. Obwohl in der Regel metaständige Protonen eine größere Kopplungskonstante zeigen als paraständige, ist hier das paraständige 4-H der Kopplungspartner (dd's mit ca. 5/ca. 1 Hz bei 7.96 bis 8.26 ppm) und nicht 3-H (d's mit ca. 5 Hz, tieferfeldig bei 8.23 - 8.41 ppm). Die δ-Werte und vor allem ein Spektrenvergleich zwischen

3-Phenyl- und 4-Phenyl- β -carbolin⁸⁾ bestätigen eindeutig dieses Kopplungsverhalten.

Mit allen Norharman-Derivaten **6** wurden Bindungsexperimente an den Bindungsstellen von Norharman in Rattenleber und Hirnrinde des Schweins durchgeführt und hohe, mit wachsender Raumerfüllung des Substituenten jedoch sinkende Affinitäten gefunden. Die wesentlichen Ergebnisse sind bereits an anderer Stelle publiziert¹⁰⁾.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Förderung, der Firma Degussa für die Überlassung des Pd-Katalysators.

Experimenteller Teil

Schmp.: Gallenkamp-Gerät, nicht korr.- IR: Perkin Elmer 1420, Pye Unicam Sp 3200 S, in KBr.- ¹H-NMR: Bruker WH 90 (90 MHz), Varian XL 300 (300 MHz), Lösungsmittel ausschließlich [D₆]DMSO.- MS: Varian CH 7, Kratos MS 50, Quelltemp. 170°C, Ionisierungsenergie 70 eV.- Elementaranalysen: Mikroanalyt. Abt. des Inst. f. Pharmaz. Chemie der Univ. Hamburg und CHN-Autoanalyser des Chemischen Inst. der Univ. Bonn.

3-Aryldiazono-5,6-dihydropyran-2(4H)-one **2** - Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.05 Mol prim. arom. Amin gibt man in 10 ml Wasser und 12 ml konz. HCl und läßt unter Rühren bei 0°C Innentemp. eine Lösung von 3.5 g (0.05 mol) NaNO₂ in 20 ml Wasser langsam zutropfen. Diese frisch bereitete Diazoniumsalzlösung sowie 10 ml 6N NaOH tropft man rasch und gleichzeitig aus zwei Tropftrichtern unter Rühren zu einer 0°C kalten Lösung von 10.0 g (0.05 mol) undestilliertem **1** (hergestellt aus δ -Valerolacton und Oxalsäurediethylester¹⁾ in 190 ml 1.25proz. NaOH, wonach das Hydrazonolacton ausfällt. Nach kurzem Stehenlassen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus EtOH umkristallisiert.

2a-d,h,i wurden schon von uns beschrieben^{1,5,11)}. Die analytischen Daten entsprechen diesen Literaturangaben.

3-(4-tert.-Butylphenylhydrazono)-5,6-dihydro-pyran-2(4H)-on (**2e**)

11.7 g (90 %) hellgelbe Nadeln. Schmp. 198°C.- IR: 1695 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.15 (s, 9H, CH₃), 1.98 (quin, J = 6 Hz, 2H, CH₂), 2.39 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂C=N), 4.30 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂O), 7.23 (d, J = 8 Hz, 2H arom.), 7.32 (d, J = 8 Hz, 2H arom.), 9.97 (s, 1H, NH).- C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber. C 69.2 H 7.74 N 10.8 Gef. C 68.9 H 7.73 N 10.6.

3-(4-n-Butylphenylhydrazono)-5,6-dihydro-pyran-2(4H)-on (**2f**)

4.06 g (31%) orangegelbe Kristalle. Schmp. 151°C.- IR: 1680 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.88 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (sex, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.52 (quin, J = 7 Hz, 2H, CH₂C₂H₅), 1.88 (quin, J = 5.5, 2H, 5-CH₂), 2.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H, 4-CH₂), 2.48 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂C₃H₇), 4.28 (t, J = 5.5, 2H, CH₂O).- C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber. C 69.2 H 7.74 N 10.8 Gef. C 69.0 H 7.71 N 10.6.

3-[4-(2-Hydroxyethyl)-phenylhydrazono]-5,6-dihydro-pyran-2(4H)-on (**2g**)

7.1 g (57%) orangegelbe Kristalle. Schmp. 201°C.- IR: 1670 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.99 (m, 2H, 5-CH₂), 2.58 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂C=N), 2.65 (t, J = 7 Hz, Ph-CH₂), 3.55 (dt, J = 7.0/5.0 Hz, 2H, CH₂OH), 4.26 (t, J = 6, 2H, CH₂O), 4.53 (t, J = 5, OH), 7.12 (d, J = 8.5, 2H arom.), 7.20 (d, J = 8.5, 2H arom.).- C₁₃H₁₆N₂O₃ (248.2) Ber. C 62.9 H 6.50 N 11.3 Gef. C 62.8 H 6.6 N 11.2.

3-(4-Phenylmethoxyphenylhydrazono)-5,6-dihydro-pyran-2(4H)-on (**2j**)

5.7 g (37%) orangegelbe Kristalle. Schmp. 177°C.- IR: 1675 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.98 (quin, J = 5 Hz, 2H, 5-CH₂), 2.56 (t, J = 5 Hz, 2H, CH₂C=N), 4.25 (t, J = 5 Hz, 2H, CH₂O), 5.05 (s, 2H, Ph-CH₂), 6.97 (d, J = 10 Hz, 2H, arom.), 7.25 (d, J = 10 Hz, 2H, arom.), 7.32-7.49 (m, 5H, Ph).- C₁₈H₁₈N₂O₃ (310.3) Ber. C 69.7 H 5.84 N 9.0 Gef. C 69.4 H 4.83 N 8.9.

4,9-Dihydro-pyrano[3,4-b]indol-1(3H)-one **3** - Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu 0.005 mol Hydrazonolacton **2** gibt man 20 ml einer 5proz. Lösung von HCl-Gas in Eisessig und erhitzt zum Sieden (Reaktionszeit siehe Einzelsubstanzen). Nach Erkalten rührt man in 125 ml Eiswasser ein, läßt einige Zeit in der Kälte stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus EtOH um.

3a-d,h,i wurden schon von uns beschrieben^{1,5,11)}. Die analytischen Daten entsprechen diesen Literaturangaben.

6-tert.-Butyl-4,9-dihydro-pyrano[3,4-b]indol-1(3H)-on (**3e**)

Reaktionszeit 20 min. 1.1 g (86%) sandfarbene Kristalle. Schmp. 183°C.- IR: 1730 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.34 (s, 9H, CH₃), 3.12 (t, J = 6 Hz, 2H, 4-H), 6.61 (t, J = 6 Hz, 2H, 3-H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.46 (dd, J = 8/2 Hz, 1H, 7-H), 7.61 (d, J = 2 Hz, 1H, 5-H), 11.79 (s, 1H, NH).- C₁₅H₁₇NO₂ (243.2) Ber. C 74.1 H 7.03 N 5.8 Gef. C 74.1 H 7.15 N 5.7.

6-n-Butyl-4,9-dihydro-pyrano[3,4-b]indol-1(3H)-on (**3f**)

Reaktionszeit 30 min. 1.1 g (90%) farblose Kristalle. Schmp. 103°C.- IR: 1674 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (sex, J = 7, 2H, CH₂CH₃), 1.59 (quin, J = 7 Hz, 2H, CH₂C₂H₅), 2.66 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂C₃H₇), 3.06 (t, J = 6, 2H, 4-H), 4.60 (t, J = 6 Hz, 2H, 3-H), 7.18 (dd, J = 8.5/2 Hz, 1H, 7-H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.46 (d, J = 2 Hz, 1H, 5-H), 11.78 (s, 1H, NH).- C₁₅H₁₇NO₂ (242.2) Ber. C 74.1 H 7.04 N 5.8 Gef. C 74.1 H 7.01 N 6.1.

6-(2-Ethanoxyloxyethyl)-4,9-dihydro-pyrano[3,4-b]indol-1(3H)-on (**3g**)

Hier wird 10 min in einer Lösung von 1.25% HCl in Eisessig erhitzt. 1.2 g (90%) sandfarbene Kristalle. Schmp. 159°C.- IR: 1735; 1675 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.96 (s, 3H, CH₃), 2.95 (t, J = 7 Hz, 2H, Ar-CH₂), 3.08 (t, J = 6 Hz, 2H, 4-H), 4.22 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂O), 4.60 (t, J = 6, 2H, 3-H), 7.22 (dd, J = 8.5/1 Hz, 1H, 7-H), 7.37 (d, J = 8.5, 1H, 8-H), 7.52 (d, J = 1 Hz, 1H, 5-H), 11.79 (s, 1H, NH).- C₁₅H₁₅NO₄ (273.2) Ber. C 65.9 H 5.53 N 5.1 Gef. C 65.6 H 5.60 N 5.1.

6-Benzyl-4,9-dihydro-pyrano[3,4-b]indol-1(3H)-on (**3j**)

Reaktionszeit 30 min. 1.3 g (86%) weißliche Kristalle. Schmp. 189°C.- IR: 1675 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.06 (t, J = 6 Hz, 2H, 4-H), 4.61 (t, J = 6 Hz, 2H, 3-H), 5.13 (s, 2H, CH₂Ph), 7.06 (dd, J = 8.5/2 Hz, 1H, 7-H), 7.26 (d, J = 2 Hz, 1H, 5-H), 7.30-7.52 (m, 7H, Ph, 8-H), 11.78 (s, 1H, NH).- C₁₈H₁₅NO₃ (293.3) Ber. C 73.7 H 5.15 N 4.8 Gef. C 73.8 H 5.28 N 4.8.

2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-one **4** - Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.01 mol Dihydropyrano[3,4-b]indolon **3** werden mit 0.025 mol Benzylamin bzw. 4-Chlorbenzylamin im Heizbad erhitzt. Die Innentemp. sollte 200°C nicht unter- und 240°C nicht überschreiten. Damit Reaktionswasser entweichen kann, wird mit einem Luftkühler gearbeitet. Nach beendeter Umsetzung (Reaktionszeiten siehe Einzelsubstanzen) läßt man erkalten,

reibt die verbleibende Masse mit wenig EtOH an und erhält dadurch relativ farblose Produkte, die nach Waschen mit wenig EtOH und Trocknen meist schon analysenrein sind. In allen anderen Fällen wird aus EtOH umkristallisiert.

4a-c,h,i ($R' = H$) wurden schon von uns beschrieben^{1,11,12}. Die gefundenen Daten entsprechen diesen Literaturangaben.

2-(4-Chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (4a, $R' = Cl$)

Aus **3a** und 4-chlorbenzylamin nach 8 h Erhitzen. 2.4 g (78%) farblose Kristalle. Schmp. 265°C.- IR: 1630; 735 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.98 (t, J = 6 Hz, 2H, 4-H), 3.60 (t, J = 6 Hz, 2H, 3-H), 4.66 (s, 2H, CH₂Ph), 6.99-7.22 (m, 8H arom.), 11.68 (s, 1H, NH).- C₁₈H₁₅ClN₂O (310.7) Ber. C 69.6 H 4.82 N 9.0 Gef. C 69.3 H 4.88 N 9.0.

6-Brom-2-(4-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (4d, $R' = Cl$)

Aus **3d** und 4-Chlorbenzylamin nach 12 h Erhitzen. 2.4 g (62%) gelbe Kristalle. Schmp. 233°C.- IR: 1640; 810 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.96 (t, J = 6 Hz, 2H, 4-H), 3.59 (t, J = 6 Hz, 2H, 3-H), 4.68 (s, 2H; CH₂Ph), 7.31-7.45 (m, 6H, 7-H, 8-H, Ph), 7.82 (d, J = 2 Hz, 1H, 5-H), 11.83 (s, 1H, NH).- C₁₈H₁₅BrClN₂O (389.6) Ber. Cl 9.08 Br 20.50 N 7.2 Gef. Cl 9.03 Br 20.36 N 7.1.

2-Benzyl-6-tert.-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (4e, $R' = H$)

Aus **3e** und Benzylamin nach 13 h Erhitzen. 2.6 g (78%) weiße Nadeln. Schmp. 233°C.- IR: 1625 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.34 (s, 9H, CH₃), 2.97 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H), 3.58 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H), 4.70 (s, 2H, CH₂Ph), 7.26-7.38 (m, 2H, 7-H, 8-H, Ph), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 5-H), 11.50 (s, 1H, NH).- C₂₂H₂₄N₂O (332.4) Ber. C 79.5 H 7.27 N 8.4 Gef. 79.2 H 7.31 N 8.5.

2-Benzyl-6-n-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (4f, $R' = H$)

Aus **3f** und Benzylamin nach 10 h Erhitzen. 2.1 g (64%) weiße Kristalle. Schmp. 163°C.- IR: 1620 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (sex, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.59 (quin, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂C₂H₅), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂C₃H₇), 2.96 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H), 3.59 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H), 4.71 (s, 2H, CH₂Ph), 7.07 (dd, J = 7.5/1 Hz, 1H, 7-H), 7.20-7.51 (m, 7H, 5-H, 8-H, Ph), 11.52 (s, 1H, NH).- C₂₂H₂₄N₂O (332.4) Ber. C 79.5 H 7.27 N 8.4 Gef. C 79.5 H 7.36 N 8.4.

2-Benzyl-6-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4b]indol-1-on (4g, $R' = H$)

Aus **3g** und Benzylamin nach 14 h Erhitzen. 1.4 g (45%) farblose Kristalle. Schmp. 204°C.- IR: 1625 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.78 (t, J = 7 Hz, 2H, HOCH₂CH₂), 2.94 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H), 3.57 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H), 3.61 (dt, J = 7/5.5 Hz, 2H, CH₂O), 4.53 (t, J = 5.5, 1H, OH), 4.69 (s, 2H, CH₂Ph), 7.08 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.23-7.36 (m, 6-H, 8-H, Ph), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 5-H), 11.48 (s, 1H, NH).- C₂₀H₂₀N₂O₂ (320.4) Ber. C 75.0 H 6.29 N 8.7 Gef. C 75.5 H 6.39 N 8.8.

2-Benzyl-6-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (4j, $R = H$)

Aus **3j** und Benzylamin nach 13 h Erhitzen. 2.6 g (69%) farblose Kristalle. Schmp. 216-217°C.- IR: 1620 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.95 (t, J = 6 Hz, 2H, 4-H), 3.58 (t, J = 6 Hz, 2H, 3-H), 4.70 (s, 2H, NCH₂Ph), 5.10

(s, 2H, OCH₂), 6.96 (dd, J = 8.5/2 Hz, 1H, 7-H), 7.17 (d, J = 2, 1H, 5-H), 7.28-7.54 (m, 11 H, 8-H, 2 x Ph), 11.53 (s, 1H, NH).- C₂₅H₂₃N₂O₂ (382.4) Ber. C 78.5 H 5.79 N 7.33 Gef. C 78.2 H 5.86 N 7.6.

2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indole 5 - Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu 3.8 g (0.1 mol) LiAlH₄ in 100 ml wasserfreiem Ether oder THF gibt man 0.01 mol fein gepulvertes Pyrido[3,4-b]indolon **4**, rührt 1 h bei Raumtemp. und erhitzt 3 h zum Sieden. Nach Erkalten und Hydrolyse durch tropfenweise Zugabe von Wasser saugt man den Niederschlag ab und löst das gewünschte Produkt durch Digerieren auf der Fritte mit THF oder Ether, bei schlechter Löslichkeit auch EtOH, bis das Filtrat nicht mehr gefärbt ist. Die vereinigten Filtrate dampft man i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den festen Rückstand aus EtOH/Ether 1:1 um.

5b,c,h und **j** wurden schon von uns beschrieben^{1,11,12}. Die analytischen Daten entsprechen diesen Literaturangaben.

2-(4-Chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (5a)

Lösungsmittel Ether. 2.6 g (88%) weißliche Kristalle. Schmp. 175°C.- IR: 1445; 1245; 1225 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.68-2.88 (br. s, 4H, 3-H, 4-H), 3.59 (s, 2H, CH₂Ph), 3.75 (s, 2H, 1-H), 6.89-7.52 (m, 9H arom.), 11.00 (s, 1H, NH).- C₁₈H₁₇N₂Cl (296.7) Ber. C 72.9 H 5.73 N 9.4 Gef. C 72.9 H 5.81 N 9.4.

6-Brom-2-(4-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (5d)

Lösungsmittel Ether. 3.0 g (80%) gelbe Kristalle. Schmp. 184°C.- IR: 3400; 1490; 1440; 1095 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.57-2.78 (br. s, 4H, 3-H, 4-H), 3.51 (s, 2H, CH₂Ph), 3.68 (s, 2H, 1-H), 7.02-7.45 (m, 6H, 7-H, 8-H, Ph), 7.48 (d, 1H, J = 2 Hz, 5-H), 10.81 (s, 1H, NH).- C₁₈H₁₈BrClN₂ (377.7) Ber. Cr 21.3 Cl 9.4 N 7.5 Gef. Br 21.0 Cl 9.3 N 7.4.

2-Benzyl-6-tert.-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (5e)

Lösungsmittel THF, Reaktionszeit in der Siedehitze 6 h. 2.3 g (73%) farblose Kristalle. Schmp. 125°C.- IR: 1470; 1445 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.32 (s, 9H, CH₃), 2.69 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H), 2.98 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H), 3.53 (s, 2H, CH₂Ph), 3.73 (s, 2H, 1-H), 7.08 (dd, J = 8/2.5 Hz, 1H, 7-H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.24-7.43 (m, 6H, 5-H arom.), 10.47 (s, 1H, NH).- C₂₂H₂₆N₂ (318.4) Ber. C 83.0 H 8.22 N 8.8 Gef. C 82.5 H 8.35 N 8.7.

2-Benzyl-6-n-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (5f)

Lösungsmittel Ether. 1.7 g (52%) farblose Kristalle. Schmp. 83°C.- IR: 1440; 720 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (sext, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.59 (quin, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂C₂H₅), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂C₃H₇), 2.68 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 2H, 3-H), 3.54 (s, 2H, CH₂Ph), 3.73 (s, 2H, 1-H), 6.85 (dd, J = 8.5/1 Hz, 1H, 7-H), 7.10-7.18 (m, 2H, 5-H, 8-H), 7.28-7.44 (m, 5H, arom.), 10.48 (s, 1H, NH).- C₂₂H₂₆N₂ (318.4) Ber. C 83.0 H 8.22 N 8.8 Gef. C 82.9 H 8.33 N 8.9.

2-(2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-6-yl)-ethanol (5g)

Lösungsmittel THF. 2.5 g (82%) farblose Kristalle aus EtOH/Wasser 1:1. Schmp. >300°C.- IR: 1450; 1070 cm^{-1} .- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.66 (t, J = 5.5, 2H, 4-H), 2.76 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₂O), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H, 3-H), 3.53 (s, 2H, CH₂Ph), 3.60 (dt, J = 7/5.5 Hz, 2H, CH₂O), 3.71 (s, 2H, 1-H), 4.50 (t, J = 5.5, 1H, OH), 6.85 (dd, J = 8/1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.16-7.39 (m, 6H, 5-H + arom. H), 10.45 (s, 1H, NH).- C₂₀H₂₂N₂O (306.4) Ber. C 78.4 H 7.2 N 9.1 Gef. C 78.2 H 7.60 N 9.0.

2-(2-Benzyl-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (5h)

Lösungsmittel Ether, Reaktionszeit 20 min Raumtemp., 2 h Siedehitze. 1.4 g (42%) farblose Kristalle. Schmp. 122°C.- IR: 1260; 1105 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.73 (t, J = 5 Hz, 2H, 4-H), 2.80 (t, J = 5 Hz, 2H, 3-H), 3.59 (s, 2H, CH₂Ph), 3.74 (s, 2H, 3-H), 7.25-7.41 (m, 6H, 7-H + arom. H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 11.13 (s, 1H, NH).- C₁₉H₁₇F₃N₂ (320.3) Ber. C 69.1 H 5.18 N 8.5 Gef. C 68.4 H 5.28 N 8.4.

2-Benzyl-6-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol (5j)

Lösungsmittel Ether. 2.3 g (63%) weißliche Kristalle. Schmp. 128°C.- IR: 1440; 1190; 1135 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H, 4-H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H, 3-H), 3.53 (s, 2H, NCH₂Ph), 3.72 (s, 2H, 1-H), 5.08 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.73 (dd, J = 8/2 Hz, 1H, 7-H), d, J = 2 Hz, 1H, 5-H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.26-7.52 (m, 10 H arom.), 10.27 (s, 1H, NH).- C₂₅H₂₄N₂O (368.4) Ber. C 81.5 H 6.56 N 7.6 Gef. C 80.7 H 6.63 N 7.7.

9H-Pyrido[3,4-b]indole 6 - Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.002 mol 2-Benzyl- bzw. 2-(4-Chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol 5 werden mit 300 mg Pd/C 10% in 15 ml frisch destilliertem Cumol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiß durch einen mit Wasser angefeuchteten Papierfilter, wäscht den Rückstand mit EtOH bis zum farblosen Filtrat, dampft die vereinigten Filtrate i.Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Toluol um. Edukte, Reaktionszeiten und Ausbeuten siehe Tab. 2 und 3.

9H-Pyrido[3,4-b]indol (6a, Norharman)

Farblose Kristalle. Schmp. 198°C (Lit.⁷): 199-200°C).

6-Methyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (6b)

Weißliche Nadeln. Schmp. 202°C (Lit.⁷): 189-190°C.- IR: 1620; 1550; 1490; 1440; 1240 cm⁻¹.

6-Methoxy-9H-pyrido[3,4-b]indol (6c)

Farblose Plättchen. Schmp. 202°C (Lit.⁷): 202°C.- IR: 1570; 1495; 1460; 1430; 1280 cm⁻¹.

6-tert.-Butyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (6e)

Gelbliche Nadeln aus Ethylacetat. Schmp. 125°C.- IR: 2920; 1485; 1350; 1320; 1280; 1245 cm⁻¹.- C₁₅H₁₆N₂ (224.8) Ber. C 80.3 H 7.18 N 12.5 Gef. C 80.2 H 7.18 N 11.

6-n-Butyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (6f)

Weißliche Kristalle. Schmp. 148°C.- IR: 1630; 1490; 1275; 1240 cm⁻¹.- C₁₅H₁₆N₂ (224.3) Ber. C 80.3 H 7.19 N 12.5 Gef. 80.1 H 7.24 N 12.5.

2-(9H-Pyrido[3,4-b]indol-6-yl)-ethanol (6g)

Weißliches Pulver aus Toluol/Isopropanol 5:1. Schmp. 184°C.- IR: 1480; 1295; 1240 cm⁻¹.- C₁₃H₁₂N₂O (212.6) Ber. C 73.6 H 5.79 N 13.2 Gef. C 73.4 H 5.73 N 13.1.

6-Trifluormethyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (6h)

Farblose Kristalle. Zers. 200°C.- IR: 1640; 1440; 1345; 1280 cm⁻¹.- C₁₂H₇F₃N₂ (236.2) Ber. C 61.0 H 2.98 N 11.9 Gef. C 61.0 H 3.07 N 11.6.

6-Fluor-9H-pyrido[3,4-b]indol (6i)

Weißliche Nadeln. Schmp. 254°C. (Lit.¹³): 254°C).- IR: 1585; 1510; 1465; 1275; 1035; 810 cm⁻¹.

6,6'-Dimethoxy-1,1'-bis-9H-pyrido[3,4-b]indol (7)

Bei der Darstellung von 6c aus 5c kristallisierte 7 beim Stehenlassen vor dem Eindampfen aus dem Filtrat (Cumol/EtOH-Gemisch) aus, wurde abgesaugt und getrocknet. Gelbgrün glänzende Plättchen. Schmp. 319°C (Lit.⁷): 314°C).- IR: 3310; 1470; 1270; 1200 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.90 (s, 6H, OCH₃), 7.25 (dd, J = 8.5/2.5 Hz, 2H, 7-H, 7'-H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 8-H, 8'-H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 2H, 5-H, 5'-H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 8-H, 8'-H), 8.65 (d, J = 5 Hz, 2H, 3-H, 3'-H), 12.01 (s, 2H, 2 x NH).

6-Brom-9H-pyrido[3,4-b]indol (6d)

Zu 0.50 g (0.003 mol) 6a und 30 mg Eisenspänen in 150 ml CH₂Cl₂ tropft man bei Raumtemp. 0.48 g (0.003 mol) Brom, gelöst in 40 ml CH₂Cl₂, und rührt 75 min. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser aufgenommen, die Suspension mit verd. NH₃ neutralisiert und anschließend mit 4 x 25 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen trocknet man über Na₂SO₄, dampft i.Vak. zur Trockne ein und kristallisiert aus 70proz. EtOH um. 0.20 g (27%) gelbliche Kristalle. Schmp. 271°C.- IR: 1500; 1435; 1275; 1245 cm⁻¹.- ¹H-NMR: Tab. 3.- C₁₁H₇BrN₂ (248.1) Ber. C 32.3 N 11.3 Gef. Cr 32.2 N 11.2.

2-Benzyl-1,2-dihydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-1-on (8)

1.0 g (0.0031 mol) 4a (R' = Cl) werden mit 0.8 g Pd/C 10% in 15 ml frisch destilliertem Cumol 6 h zum Sieden erhitzt. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft i.Vak. ein und kristallisiert aus EtOH um: 0.31 g (35%) farblose Nadeln. Schmp. 293°C (Lit.¹⁴): 293-294°C).- IR: 3260; 1640; 1580; 1560; 1325; 1260; 740; 645 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 5.30 (s, 2H, CH₂Ph), 7.05 (d, J = 7 Hz, 1H, 4-H), 7.17 (ddd, J = 8/1/1 Hz, 1H, 5-H), 7.27-7.33 (m, 5H arom.), 7.41 (ddd, J = 8/8/1 Hz, 1H, 7-H), 7.44 (d, J = 7 Hz, 1H, 3-H), 7.53 (ddd, J = 8/1/1 Hz, 1H, 8-H), 11.94 (s, 1H, NH).

Literatur

11. Mitt.: J. Lehmann, M. Nieger, T. Witt, *Heterocycles* **1994**, *38*, 311-328.
- H. Rommelspacher, M. Pawlik, *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, *147*, 163-171.
- M.M. Airaksinen, I. Kari, *Med. Biol.* **1981**, *59*, 21-34.
- H. Rommelspacher, Privatmitteilung.
- J. Lehmann, U. Pohl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 1202-1209.
- J. Lehmann, K.M. Ghoneim, A.A. El-Gendy, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 30-36.
- O. Perin-Roussel, N.P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1972**, *4*, 531-532.
- A. Behncke, Dissertation, Universität Bonn, **1992**.
- B.-P. Roques, C. Garbay-Jaureguiberry, R. Oberlin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, *11/12*, 2403.
- T. May, A. Greube, S. Strauss, D. Heineke, J. Lehmann, H. Rommelspacher, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1994**, *349*, 308-317.
- J. Lehmann, K.M. Ghoneim, B.A. El-Fattah, A.A. El-Gendy, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 22-29.
- J. Lehmann, U. Pohl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 411-414.
- A. Becalski, L. Kaczmarek, P. Nantka-Namirski, *Act. Pol. Pharm.* **1984**, *41*, 601-606; *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 50804b.
- H.G. Lindwall, G.J. Mantell, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 345-357.

[Ph224]