

Reaktionen mit 2-Aza-1,3-butadien-Derivaten, 1

Eine neue und besonders einfache Synthese von zentralaktiven β -Carbolin-Derivaten¹⁾

Helmut Biere*, Rolf Russe und Werner Seelen

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstraße 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 16. April 1986

Substituierte β -Carboline **6**, die kürzlich wegen ihrer Benzodiazepinrezeptor-Affinität starkes Interesse in der Arzneimittelforschung erweckten, werden aus substituierten Indolen **4** und 2-Aza-1,3-butadienen **3** leicht synthetisiert. Bei milder Reaktionsführung können Dehydrotryptophan-Derivate **5** isoliert werden. Umfang, Grenzen und Mechanismus dieser Methode werden diskutiert.

Reactions with 2-Aza-1,3-butadiene Derivatives, 1. — A Novel and Particularly Easy Synthesis of Centrally Acting β -Carboline Derivatives¹⁾

Substituted β -carboline derivatives **6**, recently having provoked strong interest in medicinal chemistry due to their benzodiazepine receptor affinity, are easily synthesized from substituted indoles **4** and 2-aza-1,3-butadienes **3**. Under mild reaction conditions dehydrotryptophan derivatives **5** can be isolated. Scope, limitation, and mechanism of this method are discussed.

Die seit langem bekannte Stoffklasse der β -Carbolin-Derivate²⁾, zu der auch die Harman-Alkaloide gehören, erregte kürzlich besonderes Interesse, in der Arzneimittelforschung. Braestrup et al.³⁾ hatten bei der Suche nach dem endogenen Liganden zu den im Zentralnervensystem lokalisierten „Benzodiazepin-Rezeptoren“⁴⁾ eine Substanz („ γ “) gefunden, die mit sehr hoher Affinität an diese bindet. So verdrängt „ γ “ (= β -Carbolin-3-carbonsäure-ethylester) bereits in sehr niedriger Konzentration ($IC_{50} = 4-7$ nM) [³H]Diazepam aus seiner Bindung an spezifischen Gehirn-Rezeptoren^{3,5)}. Damit eröffnete sich die Chance, in der Verbindungsklasse der β -Carboline durch Molekülvariation auf pharmakologisch wirksame Verbindungen zu stoßen, die entweder ein Benzodiazepin-ähnliches oder antagonistisches, möglichst jedoch ein selektiveres Wirkungsspektrum besitzen, mit anderen Worten verbesserte Psychopharmaka darstellen sollten^{6,7)}.

Die vom Indol ausgehenden literaturbekannten Synthesen des β -Carbolin-Systems^{2,6,7)} führen in vielstufiger Folge über Gramin-Derivate zu Tryptamin/Tryptophan-Zwischenprodukten, die dann unter klassischen oder modernen Varianten der Pictet-Spengler- oder Bischler-Napieralski-Reaktion zum Tetrahydro- bzw. Dihydro- β -carbolin-System cyclisiert werden. Abschließend ist ein

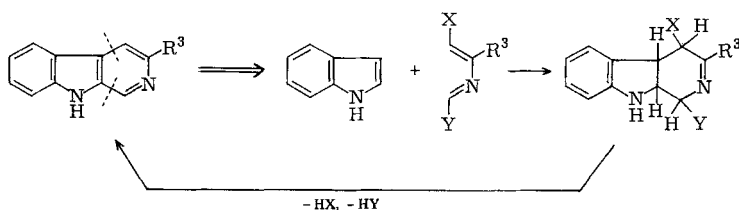
Aromatisierungsschritt notwendig. Der trotz des langen Weges hohe synthetische Wert dieser Sequenz liegt in der breiten Variationsmöglichkeit der Substituenten.

Nach Nakagawas Methode^{8a)} wird prinzipiell ein ähnlicher Weg beschritten, mit der Ausnahme, daß ausgehend von einem 2-Alkyltryptamin-Derivat über einen photooxidativen und anschließend säurekatalysierten Schritt eine Verknüpfung des N-2 mit der Alkylgruppe in 2-Stellung erfolgt und das Tetrahydro- β -carbolin entsteht.

Eine interessante Bereicherung des Methodenrepertoires stellt die Verwendung von α -Azido-3-indolacrylaten^{8b,c)} dar, die mit einem Alkylsubstituenten in Position 2 des Indols zur Reaktion gebracht werden können.

Neues Synthesekonzept

Für die Synthese einer aromatischen Verbindung ist generell die Verwendung hochgradig ungesättigter Edukte ökonomischer, da die (in vielen Fällen mit Schwierigkeiten verknüpften) Dehydrierungs- bzw. Eliminierungsreaktionen fort-fallen können.



Eine Retrosynthese-Idee führt nach dem markierten Bindungsbruch zu den Edukten Indol und 2-Azabutadien. Bei einer hypothetischen Diels-Alder-Reaktion beider Komponenten würde aber ein Tetrahydrocarbolin-System entstehen. Verwendet man jedoch von vornherein 1,4-disubstituierte 2-Azabutadien-Derivate, in denen die Substituenten X, Y und andere gute Fluchtgruppenqualität besitzen, so könnte nach Durchlaufen eines Tetrahydrocarbolin-Intermediates durch Eliminierung von HX und HY direkt das (aromatische) Carbolin-System entstehen.

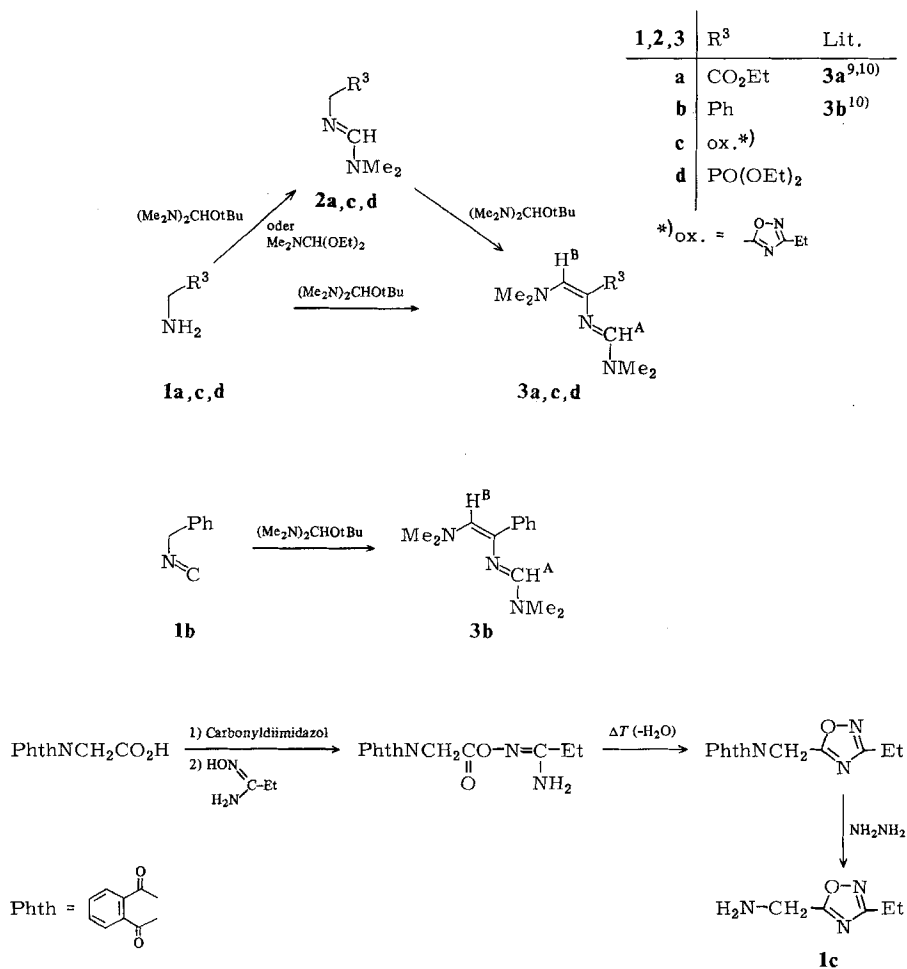
Zur Erprobung des Konzeptes schien uns der leicht zugängliche 1,4-Bis(dimethylamino)-2-aza-1,3-butadien-3-carbonsäure-ethylester (**3a**)^{9,10)} besonders geeignet zu sein, da nach Reaktion mit Indol die Eliminierung von Dimethylamin erzwingbar sein sollte (besonders in Gegenwart von Säuren) und damit das aromatische System direkt entstehen würde. Eine weniger sichere Prognose war in bezug auf die für die Bildung von β -Carbolinen verlangte Regioselektivität möglich: die bevorzugte Bindungsknüpfung könnte davon abhängig sein, ob eine Cycloaddition oder eine Mehrstufenreaktion erzielbar ist.

Darstellung der 2-Azabutadien-Edukte 3

Die bekannten 1,4-Bis(dimethylamino)-2-azabutadien-Derivate **3a**^{9,10)} sowie **3b**¹⁰⁾ ließen sich leicht aus Glycin-ethylester (**1a**) bzw. Benzylisonitril (**1b**) mit dem

Aminalester *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan in einer Stufe darstellen. Wir bevorzugten jedoch in vielen Fällen ein zweistufiges Verfahren, in dem zuerst mit Dimethylformamid-acetalen bei ca. 80 °C die Amidine **2** erzeugt wurden, die dann bei 130–150 °C mit dem Aminalester zu den Produkten **3** reagierten (s. Schema 1).

Schema 1



Prinzipiell analog wurden die neuen Derivate **3c** und **3d** aus ihren Amin-Vorstufen **1c** und **1d**¹¹⁾ synthetisiert. Das (Aminomethyl)oxadiazol **1c** wurde aus *N,N*-Phthaloylglycin und Propionamidoxim¹²⁾ gebildet (Schema 1).

Die genannten Beispiele geben bereits einen Hinweis auf die Vielfalt an möglichen Substituenten in Position 3 des 2-Azabutadiens **3**.

Zur Konfigurationsermittlung an der CC-Doppelbindung von **3a** wurde sein ¹³C-NMR-Spektrum herangezogen (s. Exp. Teil): das klar abgesetzte Signal bei

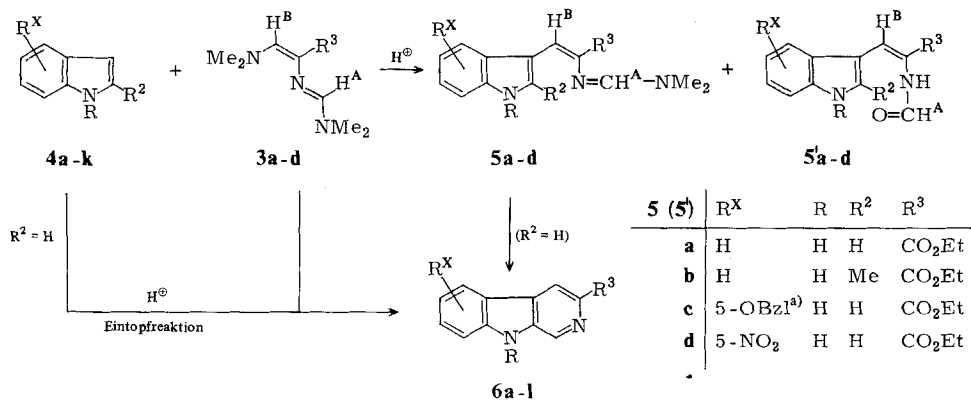
168.4 ppm für das ^{13}C -Atom der Carboxylgruppe weist eine zusätzliche Kopplungskonstante $^3J_{\text{C-H}^B} = 3 \text{ Hz}$ mit dem Proton H^B auf, was für die *cis*-Anordnung von H^B und CO_2R -Gruppe spricht (*Z*-Konfiguration) (Lit.²³) *cis*: 3–5 Hz; *trans*: 8–15 Hz).

Reaktion von 2-Azabutadien-Derivaten 3 mit Indolen 4

Die Reaktionsbedingungen zwischen 2-Azabutadien 3a und Indol (4a) wurden in Vorversuchen ermittelt, die anhand von Dünnschichtchromatogrammen mit Vergleichssubstanzen ausgewertet wurden. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Erhitzen der Komponenten in Xylol (Autoklav, 7 h 180°C) oder in Diphenylether (Rückfluß) ergaben nur Spuren von Reaktionsprodukten, darunter das Dehydrotryptophan-Derivat 5a¹³, aber kein β -Carbolin 6a. Ebenfalls keine Reaktion wurde in Gegenwart von Methylaluminiumsesquichlorid erzielt (Acetonitril, 72 h Raumtemperatur, 5 h Rückfluß).

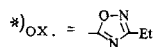
Dagegen reagierte Indol unter Protonenkatalyse leicht mit dem 2-Azabutadien 3a; unter milden Bedingungen (niedrige Reaktionstemperatur, neutrale Aufarbeitung) entstand das Dehydrotryptophan-Derivat 5a, unter drastischeren Bedingungen (z.B. in siedendem Eisessig) konnte direkt das gewünschte β -Carbolin-

Schema 2



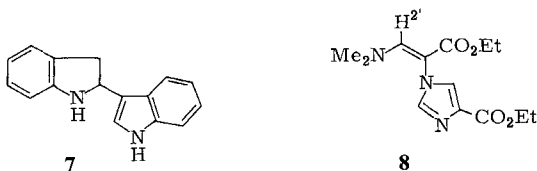
4	R^X	R, R^2	4	R^X	R	R^2	6	R^X	R	R^3	6	R^X	R	R^3
a	H	H	g	5-Cl	H	H	a	H	H	CO_2Et	g	6-Cl	H	CO_2Et
b	4-Me	H	h	5-NO ₂	H	H	b	5-Me	H	CO_2Et	h	6-NO ₂	H	CO_2Et
c	5-Me	H	i	H	Me	H	c	6-Me	H	CO_2Et	i	H	Me	CO_2Et
d	4-OBzl ^{a)}	H	j	H	H	Me	d	5-OBzl	H	CO_2Et	j	H	H	Ph
e	5-OBzl ^{a)}	H	k	H	Ac	H	e	6-OBzl	H	CO_2Et	k	5-Me	H	ox. *)
f	7-OMe	H					f	8-OMe	H	CO_2Et	l	5-Me	H	$\text{PO}_2\text{Et}(\text{OH})$

a) Bzl = CH_2Ph



Derivat **6a** erhalten werden. Die erzielten Ausbeuten an **5a** bzw. **6a** waren aber nicht nur von der Reaktionstemperatur, sondern auch von anderen Reaktionsvariablen wie Eduktverhältnissen, verwendeten Säuren, Lösungsmitteln sowie Arbeitsbedingungen abhängig (s. unten). Als Katalysator und Lösungsmittel bewährten sich am besten Essigsäure bzw. Trifluoressigsäure oder Gemische beider Säuren. Mit anderen Säuren (Ameisensäure, Trifluormethansulfonsäure, Perchlorsäure, Chlorwasserstoff) wurden in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln keine besseren Umsetzungen erzielt. Auch ein Zusatz von Acetanhydrid zur Reaktion in Essigsäure war nicht vorteilhaft.

Bei einer protonenkatalysierten Reaktion am Indol ist stets mit seiner bekannten Dimerisierungs-/Trimerisierungstendenz zu rechnen. So traten auch bei unseren Reaktionen – selbst in Gegenwart von Essigsäure – stets mehr oder weniger große Mengen an Indoldimeren **7**¹⁵⁾ auf, besonders bei erhöhter Temperatur.



Weniger gut bekannt sind protonenkatalysierte Reaktionen von 2-Azabutadien-Derivaten **3**. Gompper und Heinemann⁹⁾ haben an ähnlichen Derivaten in Gegenwart von wäßriger Salzsäure Oxazolbildung festgestellt.

Beim Erhitzen von **3a** in Eisessig erhielten wir unter anderem ein Produkt, das nach den Spektral- und Analysendaten die Struktur **8** besitzt. Diese wurde auch durch eine unabhängige Synthese¹⁶⁾ bewiesen. Imidazol **8** ist offenbar aus 2 Molekülen **3a** entstanden.

Aus den obengenannten Befunden folgerten wir, daß zur Optimierung der Ausbeute an Indol-Derivaten **5** schwache Säuren und eine möglichst niedrige Reaktionstemperatur gewählt werden sollten, um die Dimerisierungstendenz der Edukte zu vermeiden. In Gegenwart von überschüssiger Trifluoressigsäure und Dichlormethan bzw. Eisessig als Lösungsmittel konnte so Indol (**4a**) mit 2-Azabutadien **3a** bei Temperaturen von 0°C bis Raumtemperatur in befriedigender Ausbeute (54%) zu **5a** umgesetzt werden. (Der eigentliche Umsatz liegt noch höher, da geringe Mengen der Formylaminoverbindung **5'a** und andere abgetrennt wurden.)

In analoger Weise lieferte 2-Methylindol (**4j**) das entsprechende 2-Methyldehydrotryptophan-Derivat **5b** in 67% Ausbeute. Wahrscheinlich ist die höhere Ausbeute dadurch erklärbar, daß 2-Methylindol im Gegensatz zu Indol weniger leicht dimerisiert.

Aus 5-(Benzyloxy)indol (**4e**) wurde ohne Optimierung das entsprechende Derivat **5c** (41%) erhalten.

Die *Z*-Konfiguration der so erhaltenen Dehydrotryptophan-Derivate wurde wiederum für **5a** und **5b** aus den ¹³C-NMR-Spektren abgeleitet, in denen die C-H^B-Kopplungskonstante (³J_{C-H^B} = 5 Hz) für die *cis*-Anordnung von H^B und Carboxylgruppe spricht^{13,23)}.

β-Carbolin-Derivate 6

Die Z-konfigurierten Derivate **5** sind unseres Erachtens gut geeignete β-Carbolin-Synthesevorstufen, da wenigstens 2 Gründe für eine hohe Cyclisierungstendenz sprechen: 1. enthalten die Strukturen ein 2-Azahexatrien-System (bei Einbeziehung der 2,3-Indol-Doppelbindung), das eine electrocyclische Reaktion nahelegt¹⁷⁾; 2. sollte der Amidin-Teil, besonders nach Protonierung, eine elektrophile Reaktion am Indol eingehen können.

In Vorversuchen bestätigten sich diese Vorstellungen: Beim Erhitzen von **5a** über den Schmelzpunkt hinaus (210–215°C, 30–60 min) trat Dimethylamin-Entwicklung und Bildung von β-Carbolin **6a** auf, desgleichen beim Erhitzen in Chinolin-Lösung (6 h, 210–215°C). Bei niedrigerer Temperatur (*o*-Dichlorbenzol, 150°C) konnte keine β-Carbolinbildung beobachtet werden, auch nicht nach Zusatz von wasserfreiem AlCl₃.

Desgleichen wurde keine Reaktion in Gegenwart von Methylaluminiumsesquichlorid (**5a** in Dichlormethan, 3 d, 25°C) festgestellt. Photochemische Vorversuche führten ebenfalls nicht zum gewünschten Ziel.

Dagegen ließ sich **5a** mit Säuren zu **6a** cyclisieren. Diese Ergebnisse wurden durch quantitativ ausgewertete Versuche bestätigt und ergänzt, wobei die protonenkatalysierte Reaktion in Eisessig wegen der höheren Ausbeute (51%) und einfacheren Handhabung gegenüber der Thermolyse (42%) bevorzugt wird.

Da beide Stufen der geschilderten Synthese von **6a** protonenkatalysiert ablaufen können, lag es nahe, eine Eintopfreaktion zu untersuchen. In sehr einfacher Weise gelang die Bildung von β-Carbolin-Derivaten durch Erhitzen der Komponenten **3** (meist im Überschuß eingesetzt) und **4** in Eisessig (Allgemeine Arbeitsvorschrift [AV] I).

Jedoch konnten die in einigen Fällen trotz langer Erhitzungszeiten nur mäßigen Ausbeuten (35–55%) nicht ganz befriedigen, so daß Optimierungsversuche am Beispiel des 4-Methylindols (**4b**) unternommen wurden. Ließ man zunächst unter Eiskühlung, anschließend bei Raumtemperatur das aus Azadien **3a** und 2–4 Moläquivalenten Trifluoressigsäure gebildete Salz in einem Lösungsmittel wie Eisessig (AV II) oder Dichlormethan (AV III) auf Indol einwirken, bis kein freies Indol im DC mehr festzustellen war (8–24 h), so genügte meist anschließendes 1–2stündiges Erhitzen auf 160°C (Badtemp.) zur vollständigen Umsetzung zu **6**. So wurde aus 4-Methylindol (**4b**) in 79% Ausbeute 5-Methyl-β-carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6b**) erhalten (AV II).

Diese Vorgehensweise lieferte im allgemeinen bessere Ausbeuten als AV I, wie an zwei Beispielen in Tab. 1 zu sehen ist; jedoch können die Ausbeuten der anderen β-Carbolin-Derivate, die in einer Eintopfreaktion sowohl aus unterschiedlich substituierten Indolen als auch aus variierten 2-Azabutadienen **3** hervorgegangen sind, nicht als endgültig optimiert betrachtet werden.

Es ist selbstverständlich, daß im Einzelfall auf vorhandene spezielle Substituenten Rücksicht genommen werden muß. So bereitete die Reaktion des Azadiens **3d** mit Indolen augenscheinlich kein besonderes Problem, jedoch war der Diethoxyphosphoryl-Substituent im Endprodukt **6** unter den angewendeten Bedingungen nicht ausreichend stabil, so daß Gemische des entsprechenden β-Carbolin-3-phosphonsäure-mono- und -diethylesters erhalten wurden.

Hingegen zeigten unter den Reaktionsbedingungen selbst Alkoxy- oder Benzyloxy-substituierte Indole ausreichende Stabilität.

Generell gilt für das vorgestellte Verfahren, daß Donator-substituierte Indole sich – wie erwartet – leichter umsetzen lassen als Akzeptor-substituierte Indole (die Dimerisierungstendenz in saurer Lösung nimmt bei letzteren jedoch ebenfalls ab). Indole mit Akzeptor-Substituenten gaben häufiger ein Gemisch aus den Produkten **6** und **5**, wie z. B. im Fall von 5-Nitroindol, wobei das Produkt **5d** nachträglich zu **6h** cyclisiert werden konnte.

Ebenso wie die am Stickstoff unsubstituierten Indolderivate reagierte auch 1-Methylindol (**4i**) glatt zu **6i**; im Gegensatz dazu ließ sich 1-Acetylindol (**4k**) unter den üblichen Bedingungen nicht zu den entsprechenden Produkten **5** und **6** umsetzen. Ursache dafür dürfte die in **4k** reduzierte Elektronendichte sein.

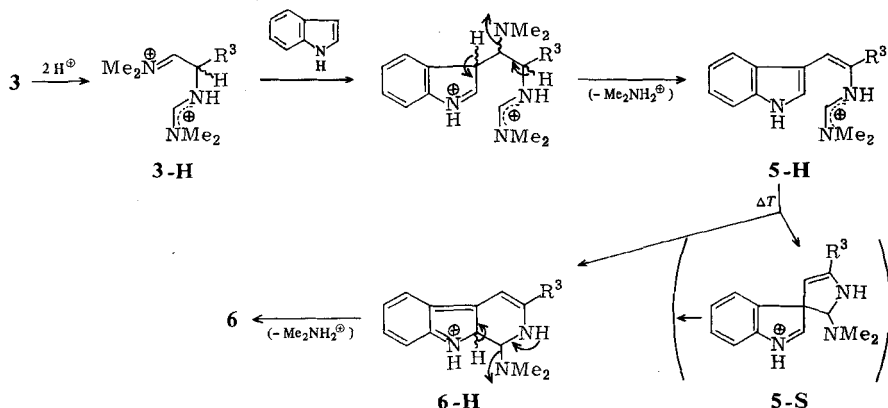
In keinem der untersuchten Fälle haben wir das isomere γ -Carbolin-Derivat – auch nicht als Nebenprodukt – gefunden; daraus müssen wir schließen, daß ein solches – falls es überhaupt gebildet wird – nur in ganz untergeordneter Menge entstanden sein könnte.

Diskussion des Mechanismus

Einige 2-Azabutadien-Derivate lassen sich mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Pyridin-Derivate^{9,18)} überführen, deren Bildung durch Diels-Alder-Reaktion plausibel erklärt werden könnte. Mit den von uns verwendeten 1,4-Bis(dimethylamino)-2-azabutadien-Derivaten **3** sind unseres Wissens bislang keine [4 + 2]-Cycloadditionen beschrieben worden. Eigene, vorläufige Versuche¹⁹⁾ mit **3a** und Acetylendicarbonsäure-dimethylester ergaben neben nicht aufgeklärtem Material ca. 20–30% an Pyrrol-Derivaten.

Im Gegensatz zu den obengenannten Reaktionen mit Acetylenester wäre die Reaktion von Indol mit 2-Azabutadien **3** als Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (elektronenreiches Dienophil) zu klassifizieren. Solche Reaktionen am Indol sind nach unserem Wissen bislang nicht bekannt.

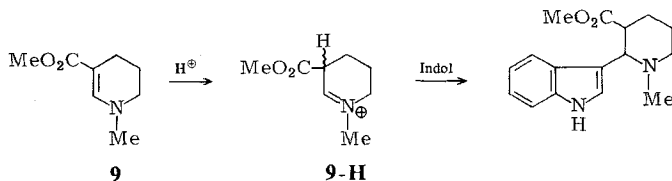
Schema 3



Für die beschriebene neue β -Carbolin-Synthese haben wir ebenfalls keine Anhaltspunkte, daß ein Cycloadditions-Mechanismus eine Rolle spielen könnte, auch wenn die Reaktion in siedendem Eisessig stufenlos abzulaufen scheint. Vielmehr sprechen bislang alle Indizien dafür, daß Indol in einem ersten Reaktionsschritt in Position 3 von einer elektrophilen Spezies, dem protonierten – und so aktivierten – 2-Azabutadien-System, angegriffen wird (Schema 3).

Nach erster Protonierung am basischen Amidin-Teil von **3** scheint eine zweite Protonierung (zu **3-H**) erforderlich zu sein, wie die bisherigen experimentellen Befunde nahelegen. So gelingen Umsetzungen von **3a** mit Indol in Gegenwart von nur einem Äquivalent Trifluoressigsäure allenfalls in Spuren²⁰⁾.

Daß Indole mit Iminiumsalzen reagieren, ist gut bekannt. Auch die Umsetzung mit einem vinylogon Urethansystem **9** ist beschrieben worden. Die in Gegenwart von HCl/Eisessig schon bei Raumtemperatur ablaufende Reaktion wird von Wenkert et al.²¹⁾ mit der Bildung des C ^{β} -protonierten Intermediates **9-H** erklärt.



Bei **3-H** ($R^3 = CO_2Et$, Schema 3) könnten analoge Verhältnisse vorliegen, die den ausschließlichen Angriff am C-4 des 2-Azabutadien-Systems und damit die gefundene Regioselektivität der Reaktion verständlich machen. (Produkte, die aus einem Angriff des Amidin-Teils von **3-H** am Indol resultieren, haben wir nicht beobachtet¹⁴⁾.) Nach Umprotonierung und Dimethylamin-Eliminierung entsteht das Z-konfigurierte Dehydrotryptophan-Derivat **5-H**, das leicht in einem zweiten Schritt bei erhöhter Temperatur in das β -Carboline **6** übergeht. Wir haben keinen Hinweis dafür, daß hierbei die Zwischenstufe **5-S** durchlaufen wird, wie für Cyclisierungsreaktionen an Indolderivaten mit gesättigter Seitenkette postuliert wurde²²⁾. In unserem Fall könnte ebenso gut eine electrocyclische Reaktion diskutiert werden mit abschließender Dimethylamin-Eliminierung. Dafür spricht der Befund, daß das (nichtprotonierte) Dehydrotryptophan-Derivat **5a** beim Erhitzen auf ca. 200°C in β -Carboline **6a** übergeführt wird.

Für geschickte experimentelle Mitarbeit sei Frau I. Pissarczyk, Fräulein U. Körner und Herrn Chr. Wunderlich herzlich gedankt. Die Interpretation der ¹³C-NMR-Spektren verdanken wir den Herren Drs. G.-A. Hoyer und D. Rosenberg. Vielfältige Hilfe durch stimulierende Diskussion und Bereitstellung von Vergleichssubstanzen erfuhren wir außerdem durch Drs. U. Eder, M. Engelstoft, J. Heindl, Chr. Herrmann, A. Huth, G. Neef, D. Rahtz, R. Schmichen, D. Seidelmann, Prof. Dr. R. Wiechert und Prof. Dr. E. Winterfeldt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Gerät Büchi SMP-20. – IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621, in getemperten KBr-Tabletten. – UV-Spektren: Cary 17, in Methanol. – ¹H-NMR-

Spektren: Bruker WH 90, in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als internem Standard. Nur die für die Strukturaufklärung wesentlichen Signale werden angegeben. — ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WP 80, 20 MHz Resonanzfrequenz; TMS als interner Standard. Konzentration ca. 1 mmol/ml. — Massenspektren: Varian MAT CH 7A, bei 70 eV. — GC/MS-Kopplung: VG 7070.

Indole 4: Die eingesetzten Indole sind entweder im Handel erhältlich oder werden analog literaturbekannten Verfahren synthetisiert.

(*Z*)-3-(Dimethylamino)-2-[(dimethylamino)methylenamino]acrylsäure-ethylester (**3a**): Dargestellt nach Lit.¹⁰⁾ aus frisch destilliertem Glycin-ethylester und *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan. Sdp. $123^\circ\text{C}/0.03$ Torr (Kugelrohr), GC-Gehalt 98.7%, $n_D^{20} = 1.5623$. — UV: λ_{max} (ϵ) = 211 (11730), 281 nm (16840). — ^1H -NMR: $\delta = 1.23$ (t, $J = 7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.88 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}^A=\text{N}$], 3.07 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}^B=\text{C}$], 4.1 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.8 (s, 1H, H^B), 7.67 (s, 1H, H^A). — ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 110.5$ (1C, $\text{H}^B\text{C}=\text{C}$), 139.6 (1C, $\text{H}^B\text{C}=\text{C}$), 154.5 (1C, $\text{H}^A\text{C}=\text{N}$), 168.4 (1C, $^3J_{^{13}\text{C}-\text{H}^B} = 3$ Hz, COO).

1,4-Bis(dimethylamino)-3-phenyl-2-aza-1,3-butadien (**3b**): Dargestellt nach Lit.¹⁰⁾.

1,4-Bis(dimethylamino)-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-aza-1,3-butadien (**3c**) wird über folgende Zwischenprodukte dargestellt:

3-Ethyl-5-(phthalimidomethyl)-1,2,4-oxadiazol: Zu einer Lösung von 65.7 g (0.32 mol) Phthalimidoessigsäure in 500 ml absol. THF wird bei 40°C eine Suspension von 26.0 g (0.16 mol) Carbonyldiimidazol in 250 ml THF zugefügt. Nach ca. 1 h ist keine Gasentwicklung mehr feststellbar. Jetzt wird eine Lösung von 28.2 g (0.32 mol) Propionamidoxim¹²⁾ in 50 ml THF zugesetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlages (Imidazolsalz der Phthalimidoessigsäure) wird das Filtrat i. Vak. eingengt und nach Zugabe von 500 ml trockenem Xylol 6 h im Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. (Die Hauptmenge an Wasser (2.2 ml) wurde bereits nach 1 h abgeschieden!) Die noch heiße Lösung wird vom öligen Rückstand getrennt und i. Vak. eingengt. Nach Kristallisation aus Ethanol erhält man 31.5 g (77%, bezogen auf Carbonyldiimidazol) Oxadiazol mit Schmp. $106-107^\circ\text{C}$. — ^1H -NMR: $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.7 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.03 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{-ox.}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (257.2) Ber. C 60.69 H 4.31 N 16.34 Gef. C 60.84 H 4.45 N 16.26

5-(Aminomethyl)-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol (**1c**): Eine Suspension von 32.2 g (125 mmol) vorstehenden Phthalimid-Derivats in 250 ml Methanol wird bei Raumtemp. mit 4.5 g (140 mmol) Hydrazin (wasserfrei, 95% Eastman-Kodak) versetzt, wobei sich die Substanz rasch auflöst. Das Reaktionsgemisch wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, dann der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Nach Aufschlännen des Rückstandes mit Diethylether wird erneut filtriert, eingengt und das Öl im Kugelrohr destilliert. Ausb. 14.87 g (92%), Sdp. $90-100^\circ\text{C}/0.03$ Torr, GC-Gehalt 98.5%, $n_D^{20} = 1.4691$.

In einem anderen Ansatz wird ein noch reineres Produkt erhalten: GC-Gehalt 99.7%, $n_D^{20} = 1.4693$. — ^1H -NMR: $\delta = 1.34$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.73 (s, br., 2H, NH_2), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-ox.}$).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ (127.2) Ber. C 47.23 H 7.13 Gef. C 46.73 H 7.41

5-[(Dimethylamino)methylenamino]methyl-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol (**2c**): Eine Mischung von 1.3 g (10 mmol) **1c** und 3.0 g (20 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal wird 9 h auf

80–85°C erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Man erhält 2 Fraktionen:

a) **2c**: 1.35 g (70%), Sdp. 125–135°C/0.04 Torr, GC-Gehalt 94.6%, $n_D^{20} = 1.4950$. — ¹H-NMR: $\delta = 2.87$ [s, 6H, N(CH₃)₂], 4.55 (s, 2H, =N–CH₂–ox.), 7.37 (s, 1H, N–CH=N).

b) **3c**: 0.57 g (22.8%), Sdp. 155–175°C/0.03 Torr, GC-Gehalt 94.9%, $n_D^{20} = 1.5930$. (Weitere Daten s. unten)

1,4-Bis(dimethylamino)-3-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-aza-1,3-butadien (3c)

a) Aus **2c**: Eine Mischung von 5.5 g (30 mmol) **2c** und 7.0 g (40 mmol) *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan wird unter N₂ innerhalb von 15 min auf 120°C erhitzt und weitere 45 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend noch 90 min auf 160°C erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Man erhält bei 175°C/0.03 Torr 6.57 g (81%, GC-Gehalt 88.2%) **3c**. Eine reinere Probe (GC-Gehalt 94.9%) hat $n_D^{20} = 1.5930$. — UV: $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 205 (16670), 330 nm (16030). — ¹H-NMR: $\delta = 1.29$ (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.65 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.9 [s, 6H, (CH₃)₂N–C=N], 3.11 [s, 6H, (CH₃)₂N–C=C], 6.8 (s, 1H, N–CH^B=C), 7.78 (s, 1H, N–CH^A=N). — MS: $m/z = 237$ (M⁺, C₁₁H₁₉N₅O), 193 [M⁺ – (CH₃)₂N], 182, 167, 140 (M⁺ – ox.), und andere.

b) Aus **1c** in Einstufenreaktion: Eine Mischung von 11.5 g (90 mmol) **1c** und 24 ml (180 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal wird 7 h bei 80°C gehalten, wobei ca. 10 ml Methanol über eine Destillationsbrücke langsam abdestillieren. Die Badtemp. wird für 2 h auf 120–130°C gesteigert, dann wird erneut mit 12 ml (90 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend das leichtflüchtige Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (20.6 g) im Kugelrohr destilliert: Fraktion 1: 3.77 g, Sdp. 135–140°C/0.03 Torr; Fraktion 2: 15.38 g, Sdp. 155–160°C/0.03 Torr. Beim Stehenlassen im Kühlschrank kristallisiert Fraktion 2 zum größten Teil durch. Nach Abgießen vom restlichen Öl bleiben 12.02 g **3c** (GC-Gehalt 92%, Ausb. 52%) zurück. Das restliche Öl (2.95 g) wird erneut zusammen mit Fraktion 1 unter Zusatz von 2.6 ml Dimethylformamid-dimethylacetal erhitzt. Nach Kugelrohrdestillation erhält man bei 155–165°C/0.03 Torr 5.68 g (GC-Gehalt 77%, Ausb. 21%), Gesamtausb. 73%.

1,4-Bis(dimethylamino)-2-aza-1,3-butadien-3-phosphonsäure-diethylester (3d)

a) Eine Mischung von 5.48 g (32.8 mmol) (Aminomethyl)phosphonsäure-diethylester (**1d**)¹¹⁾ und 27.5 g (ca. 160 mmol) *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan wird unter N₂ allmählich auf 160°C (Badtemp.) erhitzt und 12 h belassen. Nach Einengen im Rotationsverdampfer wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert; die bei 155–170°C/0.03 Torr übergehende Fraktion (4.63 g, GC-Gehalt 73.6%) wird noch einmal destilliert. Ausb. 2.67 g **3d** (GC-Gehalt 84.6%, Ausb. 25%), gelbliches Öl. [Eine analog erhaltene reinere Probe (GC-Gehalt 91.5%) hat $n_D^{20} = 1.5209$.] — ¹H-NMR: $\delta = 2.83$ [s, 6H, (CH₃)₂N–CH=N], 3.06 [s, 6H, (CH₃)₂N–CH=C], 6.27 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H^BC=C–P), 7.5 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, N–CH^A=N).

b) Über $\langle [(\text{Dimethylamino})\text{methylenamino}]\text{methyl} \rangle$ phosphonsäure-diethylester (**2d**): 5.01 g (30 mmol) (Aminomethyl)phosphonsäure-diethylester (**1d**) werden mit 8.8 g (60 mmol) Dimethylformamid-diethylacetal 12 h unter N₂ auf 150°C (Badtemp.) erhitzt. Nach fraktionierender Destillation i. Vak. erhält man 6.0 g (90%) **2d** mit Sdp. 92–93°C/0.02 Torr, $n_D^{20} = 1.4681$. — ¹H-NMR: $\delta = 1.32$ (t, $J = 7$ Hz, 6H, 2 CH₃), 2.83 [d, $J = 1.5$ Hz, 6H, N(CH₃)₂], 3.65 (d, $J = 14$ Hz, 2H, N–CH₂–P), 4.13 (m, $J = 7$ Hz, 4H, P–OCH₂CH₃).

^{*)} Wir danken Herrn Dr. Blume, Schering AG, für diese Angabe.

2d wird analog **a**) mit *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan (8 h bei 150°C Badtemp.) zu **3d** umgesetzt. Ausb. 32%.

Dehydrotryptophan-Zwischenprodukte 5

(*Z*)-2-[(Dimethylamino)methylenamino]-3-(3-indolyl)acrylsäure-ethylester (**5a**)¹³⁾. Eine Lösung von 1.3 g (6.0 mmol) **3a** in 10 ml Dichlormethan wird auf 0°C gekühlt und mit 4.5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 10 min werden 470 mg (4.0 mmol) Indol zugefügt und die Lösung unter N₂ zunächst 3 h bei 0°C, anschließend 48 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eingießen in NaHCO₃-Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert, i. Vak. eingeengt und schließlich der organische Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel Lobar C®; Toluol/Methanol = 10:1). Die erhaltene Hauptfraktion ergibt nach Umkristallisation aus Ethylacetat 620 mg (54%) **5a**, Schmp. 132–133°C. – IR: 1690 (CO₂Et), 1670, 1620 cm⁻¹ (C=N, C=C). – UV: λ_{max} (ε) = 228 (26900), 268 (11140), 348 nm (22200). – ¹H-NMR: δ = 1.38 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3.04 [s br, 6H, N(CH₃)₂], 4.3 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7–8 (Multipletts für 4-, 5-, 6-, 7-H), 7.42 (s, 1H, H^B), 7.9 (s, 1H, H^A), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 8.47 (s br, 1H, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 115.5 (1C, H^BC=C), 154.8 (1C, H^AC=N), 166.3 (1C, ³*J*_{C-H^B} = 5 Hz, COO)^{13,23)}.

C₁₆H₁₉N₃O₂ (285.3) Ber. C 67.34 H 6.71 N 14.73 Gef. C 67.33 H 6.82 N 14.52

Als Nebenprodukt wird in geringen Mengen (*Z*)-2-(Formylamino)-3-(3-indolyl)acrylsäure-ethylester (**5'a**), Schmp. 170–171°C (CH₂Cl₂), erhalten. – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 165.6 (1C, ³*J*_{C-H^B} = 5 Hz, COO).

C₁₄H₁₄N₂O₃ (258.3) Ber. C 65.10 H 5.46 N 10.85 Gef. C 64.68 H 5.86 N 10.94

Als unpolares Nebenprodukt der säurekatalysierten Reaktion wird das literaturbekannte Indoldimere¹⁵⁾ 3-(2-Indoliny)indol (**7**), Schmp. 107–108°C (Benzin), identifiziert.

C₁₆H₁₄N₂ (234.3) Ber. C 82.02 H 6.02 N 11.96 Gef. C 81.98 H 6.31 N 11.73

In analoger Weise wurden hergestellt:

(*Z*)-2-[(Dimethylamino)methylenamino]-3-(2-methyl-3-indolyl)acrylsäure-ethylester (**5b**): Aus 2-Methylindol (**4j**); Ausb. 67%; Schmp. 139–140°C (Ethylacetat). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.26 (t, *J* = 7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.38 (s, 3H, 2-CH₃), 2.82 [s, 6H, N(CH₃)₂], 4.17 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.7–7.8 (m, 4 arom. H, 4-, 5-, 6-, 7-H), 7.0 (s, 1H, H^B), 7.47 (s, 1H, H^A), 11.1 (s br, 1H, NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 167.9 (1C, ³*J*_{C-H^B} = 5 Hz, COO).

C₁₇H₂₁N₃O₂ (299.4) Ber. C 68.20 H 7.07 N 14.04 Gef. C 68.48 H 7.58 N 13.99

3-[5-(Benzyloxy)-3-indolyl]-2-[(dimethylamino)methylenamino]acrylsäure-ethylester (**5c**): Aus 5-(Benzyloxy)indol (**4e**); Ausb. 41%; Schmp. 138–140°C (Toluol). – ¹H-NMR: δ = 3.0 [s, 6H, N(CH₃)₂], 5.08 (s, 2H, 5-OCH₂Ph), 7.80 (s, 1H, H^A), 8.0 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 2-H).

C₂₃H₂₅N₃O₃ (391.5) Ber. C 70.57 H 6.44 N 10.74 Gef. C 70.58 H 6.31 N 10.67

Andere Derivate fielen bei der direkten Carbolinsynthese wegen nicht vollständiger Umsetzung an, z.B. aus 5-Nitroindol:

2-[(Dimethylamino)methylenamino]-3-(5-nitro-3-indolyl)acrylsäure-ethylester (**5d**): Schmp. 147°C (EtOH/CH₂Cl₂). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.0 [s, 6H, N(CH₃)₂], 7.1 (s, 1H, H^B), 7.75 (s, 1H, H^A), 7.5–8.6 (4 arom. H, 2-, 4-, 6-, 7-H), 11.7 (s br, 1H, NH).

C₁₆H₁₈N₄O₄ (330.3) Ber. C 58.17 H 5.49 N 16.96 Gef. C 58.08 H 5.53 N 16.55

1-[2-(Dimethylamino)-1-(ethoxycarbonyl)ethenyl]-4-imidazolcarbonsäure-ethylester (**8**): Eine Lösung von 2.4 g (GC-Gehalt 88%; 10 mmol) **3a** in 2.4 g Eisessig wird 90 min auf 160°C (Badtemp.) erhitzt, dann im Wasserstrahlvak. konzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat/NaHCO₃-Lösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt und im Kugelrohr (bis 150°C/0.03 Torr) von leichtflüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand wird über Kieselgel (Toluol/Ethanol = 95:5) aufgetrennt, wobei nur die Hauptfraktion (520 mg; 37%) durch mehrfaches Umkristallisieren aus Diisopropylether gereinigt wird: Schmp. 108–109°C. – IR: 1695, 1715 (2 CO₂Et), 3100 cm⁻¹ (aromat. CH). – UV: λ_{max} (ε) = 231 (10990), 277 nm (24700). – ¹H-NMR: δ = 1.17 und 1.38 (2 überlagerte t, J = 7 Hz, 6H, 2 CO₂CH₂CH₃), 2.72 [s, 6H, N(CH₃)₂], 4.1 und 4.33 (2 überlagerte q, J = 7 Hz, 2 CO₂CH₂CH₃), 7.35 und 7.5 (2d, J = 1.5 Hz, 2H, 2- und 5-H), 7.45 (s, 1H, 2'-H). – MS: m/z = 281 (M⁺, C₁₃H₁₉N₃O₄); 253 (M⁺ – C₂H₄); 236 (M⁺ – OC₂H₅); 208 (M⁺ – CO₂C₂H₅).

C₁₃H₁₉N₃O₄ (281.3) Ber. C 55.50 H 6.81 N 14.94 Gef. C 55.66 H 7.23 N 14.84

Die Struktur wurde außerdem durch eine unabhängige Synthese bewiesen¹⁶.

β-Carbolin-Derivate 6

β-Carbolin-Synthese durch Cyclisierung des Dehydrotryptophan-Derivates **5a** zu β-Carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6a**)

1) 285 mg (1.0 mmol) **5a** werden im Kugelrohr unter Wasserstrahlvak. 1 h auf 215°C erhitzt, wonach das DC vollständigen Umsatz zeigt. Nach Chromatographie (Kieselgel; Toluol/THF = 3:1) werden 100 mg (42%) rohes **6a** erhalten, das aus Acetonitril nach vorheriger Behandlung mit Aktivkohle kristallisiert wird: Schmp. 233–235°C. Dieses Produkt ist sowohl in seinem DC-Verhalten als auch im Hinblick auf seine spektroskopischen Daten (IR, NMR) identisch mit einer authentischen, auf anderem Wege synthetisierten Probe von **6a**.

2) Eine Suspension von 285 mg (1.0 mmol) **5a** in 1 ml Eisessig wird unter N₂ 90 min bei 160°C (Badtemp.) erhitzt, dann in K₂CO₃-Lösung eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Toluol/Ethanol = 97.5:2.5) chromatographiert, anschließend wird aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 123 mg (51%) **6a**; Schmp. 230–231°C.

β-Carbolin-Synthese in Eintopfreaktion aus Indolen **4** und 2-Aza-1,3-butadien-Derivaten **3**
Allgemeine Arbeitsvorschrift I: Unter Eiskühlung und Rühren werden 1.2–2 m Moläquiv. Azadien **3** mit Eisessig (1 ml pro mmol **4**) versetzt; dann wird 1 m Moläquiv. Indol-Derivat **4** zugefügt und das Gemisch unter N₂ bei Raumtemp. 24–72 h gerührt, bis im DC kein freies Indol mehr zu erkennen ist. Anschließend wird 2–5 h unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle: β-Carbolin-Derivat gibt sich durch intensive Fluoreszenz unter langwelligem UV-Licht [λ = 366 nm] zu erkennen).

Die Aufarbeitung erfolgt bei größeren Ansätzen durch teilweises Abdestillieren der überschüssigen Essigsäure, Eingießen des Rückstandes in K₂CO₃-Lösung, Absaugen des Kristallisates und Umkristallisieren oder Extraktion mit Ethylacetat und – falls erforderlich – Chromatographie an Kieselgel (Toluol/THF).

Bei kleinen Ansätzen sowie DC-Probennahme aus der Reaktion wird sofort in K₂CO₃-Lösung gegeben und extrahiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift II: Eine Mischung von 4 m Moläquiv. Trifluoressigsäure (TFA) und 1 ml Eisessig wird unter Rühren und Kühlen (Eis/Wasser) tropfenweise mit 1.2 m Moläquiv. Azadien **3** versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 10 min gerührt, dann

unter N_2 mit 1 mMoläquiv. Indol-Derivat **4** versetzt und anschließend wird — wie unter I beschrieben — weiter verfahren.

Bei nicht vollständiger Umsetzung des Indols wird noch 0.2–0.8 mMoläquiv. Azadien **3** sowie entsprechend 0.6–2.4 mMoläquiv. TFA zugegeben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift III: Eine Lösung von 1.2–2.0 mMoläquiv. Azadien **3** in 1 ml Dichlormethan wird unter Kühlung auf -10 bis $-30^\circ C$ mit TFA (3 mMoläquiv. pro mMoläquiv. **3**) versetzt und unter N_2 10 min gerührt. Dann wird eine Lösung von 1 mMoläquiv. Indol-Derivat **4** in 0.5 ml Dichlormethan zugefügt und die Lösung 24–72 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernung des Dichlormethans i. Vak. wird 1 ml Eisessig

Tab. 1. Dargestellte β -Carbolin-Derivate **6a–l**

<u>6</u>	Schmp. [$^\circ C$] (krist. aus)	Verfahren (AV I–III)	Ausb. [%]	Summenformel (Molgew.)	Elementaranalyse [%]			
					ber. ref.	C	H	N SON
<u>a</u>	232–234 (MeCN)	I	56	$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240.3)	69.99	5.03	11.66	Lit. ³⁾
			66		70.05	5.04	11.23	
<u>b</u>	263–264 (EtOH)	II	79	$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254.3)	70.85	5.55	11.02	a)
					70.98	5.41	10.74	
<u>c</u>	254–256 (EtOH)	I	41	$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254.3)	70.85	5.55	11.02	
			55		70.48	5.77	10.81	
<u>d</u>	281–283 (DMF)	II	60	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346.4)	72.82	5.24	8.09	
					72.85	5.63	8.14	
<u>e</u>	261–263 (EtOH/THF)	II	50	$C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346.4)	72.82	5.24	8.09	
					72.59	(5.78)	7.89	
<u>f</u>	273–274 (Tol./THF)	II	47	$C_{15}H_{14}N_2O_3$ (270.3)	66.65	5.22	10.37	
					66.93	5.40	10.27	
<u>g</u>	291 (Z.) (EtOH)	II	51	$C_{14}H_{11}ClN_2O_2$ (274.7)	61.21	4.04	10.20	a)
					60.92	4.02	9.78	
<u>h</u>	317 (EtOH)	II	8.4	$C_{14}H_{11}N_3O_4$ (285.3)	58.94	3.89	14.73	a)
					58.57	4.02	14.33	
<u>i</u>	140 (EtOH)	II	65	$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254.3)	70.85	5.55	11.02	
					71.11	5.47	10.88	
<u>j</u>	226–228 (iPrOH)	I	41	$C_{17}H_{12}N_2$ (244.3)	83.58	4.95	11.47	
					83.78	5.01	11.21	
<u>k</u>	301–303 (EtOH)	III	54	$C_{16}H_{14}N_4O$ (278.3)	69.05	5.07	20.13	
					69.25	5.17	20.15	
<u>l</u>	> 340 (H ₂ O)	II	42	$C_{14}H_{15}N_2O_3P$ (290.3)	57.93	5.21	9.65	P 10.67
					57.66	5.21	9.35	P 10.67

^{a)} Schering AG/A/S Ferrosan (Erf. U. Eder, G. Neef, A. Huth, D. Rahiz, R. Schmichen, C. Th. Braestrup, M. C. Nielsen, J. A. Christensen, M. Engelstoft, H. Schou), E.P. A 0030254 (23. Aug. 80) [Chem. Abstr. **95**, P 115508a (1981), Korresp. Jap. Pat.].

pro mMoläquiv. Indol-Derivat **4** zugegeben und 2–3 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend – wie unter **I** angegeben – aufgearbeitet.

Die nach diesen allgemeinen Arbeitsvorschriften dargestellten β -Carbolin-Derivate sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Ergänzende Angaben:

β -Carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6a**): *AV I*: Ansatzgröße 1.0 mmol Indol. *AV II*: Ansatzgröße 2.34 g (20 mmol) Indol. – IR: 1720 ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 3250 cm^{-1} (NH). [Das IR-Spektrum stimmt mit dem einer authentischen Probe überein.] – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.38$ (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.37 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.1–7.6 (m, 3H, 6-, 7-, 8-H), 8.3 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 8.8 und 8.9 (2s, 2H, 1-, 4-H), 12.0 (s br, 1H, NH).

5-Methyl- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6b**): Ansatzgröße 11.5 g (86 mmol) 4-Methylindol. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.83$ (s, 3H, 5- CH_3). – DC: Gleicher R_F -Wert wie authentische Probe.

6-Methyl- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6c**): Ansatzgröße 1.31 g (10 mmol) 5-Methylindol. – IR: 1710 cm^{-1} ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.5$ (s, 6- CH_3 , überlagert DMSO-Signal).

5-(Benzyloxy)- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6d**): Ansatzgröße 1.7 g (7.6 mmol) 4-(Benzyloxy)indol. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 5.46$ (s, 2H, 5- OCH_2Ph).

6-(Benzyloxy)- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6e**): Ansatzgröße 2.23 g (10 mmol) 5-(Benzyloxy)indol. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 5.37$ (s, 2H, 6- OCH_2Ph).

8-Methoxy- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6f**): Ansatzgröße 1.47 g (10 mmol) 7-Methoxyindol. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 4.16$ (s, 3H, 8- OCH_3).

6-Chlor- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6g**): Ansatzgröße 1.17 g (7.7 mmol) 5-Chlorindol. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.5$ (2H, 7-, 8-H), 8.45 (s br, 1H, 5-H), 8.85 und 8.9 (2s, 2H, 1- und 4-H), 12.1 (s br, 1H, NH; austauschbar mit D_2O).

6-Nitro- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6h**): Ansatzgröße 1.62 g (10 mmol) 5-Nitroindol, wegen Schwerlöslichkeit mit doppelter Menge (20 ml) Eisessig versetzt. Nach Chromatographie werden 560 mg (35%) 5-Nitroindol zurückgewonnen; weiter werden 180 mg (6%) **6h** und 240 mg (7%, rote Kristalle) des Zwischenproduktes **5d** (Daten siehe dort) erhalten. Letzteres wird erneut mit TFA/HOAc 6 h erhitzt und ergibt nach Aufarbeiten weitere 60 mg (2%) **6h**. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.7$ (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H, 8-H), 8.35 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 2\text{ Hz}$, 1H, 7-H), 9.38 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H, 5-H).

9-Methyl- β -carbolin-3-carbonsäure-ethylester (**6i**): Ansatzgröße 1.31 g (10 mmol) 1-Methylindol. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.0$ (s, 3H, NCH_3).

3-Phenyl- β -carbolin (**6j**): Ansatzgröße 351 mg (3.0 mmol) Indol, mit **3b**.

3-(3-Ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-methyl- β -carbolin (**6k**): Ansatzgröße 131 mg (1.0 mmol) 4-Methylindol, mit **3c**. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 1.55$ (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 3.1 (q, 2H, CH_2CH_3), überlagert von 3.1 (s, 3H, 5- CH_3), 7.45–7.9 (3 arom. H, 6-, 7-, 8-H), 9.3 und 9.38 (2s, 2H, 1-, 4-H), 11.5 (s, 3H, NH und $2^\oplus\text{NH}$).

(5-Methyl- β -carbolin-3-yl)phosphonsäure-monoethylester (**6l**): Ansatzgröße 220 mg (1.65 mmol) 4-Methylindol, mit **3d**. Nach Eingießen des Reaktionsgemisches in überschüssige Na_2CO_3 -Lösung und Eis/Wasser wird mit Dichlormethan versetzt, wobei sich ein kristalliner

Niederschlag bildet (Na-Salz). Dieser wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Eisessig behandelt, dann wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Erfolgreiche Umsetzungsversuche an 1-Acetylmindol: AV I sowie AV II: Ansatzgröße 1.6 g (10 mmol) 1-Acetylmindol (frisch destilliert). Nach 40 h bei Raumtemp., 12 h bei 60°C, 2 h bei 100°C, 6 h bei 160°C (Badtemp.) und üblicher Aufarbeitung mit K₂CO₃-Lösung zeigt das DC des Rohproduktes hauptsächlich Ausgangsmaterial neben geringen Mengen von Nebenprodukten.

CAS-Registry-Nummern

1c: 103457-61-0 / **1d:** 50917-72-1 / **2c:** 103457-62-1 / **2d:** 103457-63-2 / **3a:** 103457-57-4 / **3b:** 103457-58-5 / **3c:** 103457-59-6 / **3d:** 103457-60-9 / **4a:** 120-72-9 / **4b:** 16096-32-5 / **4c:** 614-96-0 / **4d:** 20289-26-3 / **4e:** 1215-59-4 / **4f:** 3189-22-8 / **4g:** 17422-32-1 / **4h:** 6146-52-7 / **4i:** 603-76-9 / **4j:** 95-20-5 / **5a:** 103457-65-4 / **5'a:** 79722-80-8 / **5b:** 103457-66-5 / **5c:** 103457-67-6 / **5d:** 103457-68-7 / **6a:** 74214-62-3 / **6b:** 78539-21-6 / **6c:** 91164-50-0 / **6d:** 91164-53-3 / **6e:** 91164-52-2 / **6f:** 91164-51-1 / **6g:** 78539-46-5 / **6h:** 78539-50-1 / **6i:** 88129-35-5 / **6j:** 91944-01-3 / **6k:** 103457-70-1 / **6l:** 103457-71-2 / **7:** 6637-10-1 / **8:** 103457-69-8 / 3-Ethyl-5-(phthalimidomethyl)-1,2,4-oxadiazol: 103457-64-3 / Dimethylformamid-dimethylacetal: 4637-24-5 / Glycin-ethylester: 459-73-4 / *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan: 5815-08-7 / Phthalimidoessigsäure: 4702-13-0 / Propionamidoxim: 29335-36-2 / Dimethylformamid-diethylacetal: 1188-33-6 / 1-Acetylmindol: 576-15-8

¹⁾ Vorgetragen in Teilen an der Techn. Univ. Berlin (20. Juni 83) sowie der Techn. Univ. Hannover (18. Okt. 83).

^{2a)} R. A. Abramovitch und J. D. Spencer, *Adv. Heterocycl. Chem.* **3**, 79 (1964). — ^{2b)} W. O. Kermack und J. F. McKail, *Heterocycl. Compd.* **7**, 237 (1961).

^{3a)} C. Braestrup, M. Nielsen und C. E. Olsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 2288 (1980). —

^{3b)} M. Nielsen, O. Gredal und C. Braestrup, *Life Sci.* **25**, 679 (1979).

^{4a)} R. F. Squires und C. Braestrup, *Nature (London)* **266**, 732 (1977). — ^{4b)} H. Möhler und T. Okada, *Science* **198**, 849 (1977). — ^{4c)} C. Braestrup und M. Nielsen, *Arzneim.-Forsch.* **30**, 852 (1980).

⁵⁾ S. S. Tenen und J. D. Hirsch, *Nature (London)* **288**, 609 (1980).

^{6a)} M. Cain, R. W. Weber, F. Guzman, J. M. Cook, S. A. Barker, K. C. Rice, J. N. Crawley, S. M. Paul und P. Skolnick, *J. Med. Chem.* **25**, 1081 (1982). — ^{6b)} K. P. Lippke, W. G. Schunack, W. Wenning und W. E. Müller, *J. Med. Chem.* **26**, 499 (1983).

⁷⁾ G. Neef, U. Eder, A. Huth, D. Rahtz, R. Schmichen und D. Seidelmann, *Heterocycles* **20**, 1295 (1983).

^{8a)} M. Nakagawa, K. Matsuki und Tohru Hino, *Tetrahedron Lett.* **24**, 2171 (1983). — ^{8b)} J. C. Moody und J. G. Ward, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1148. — ^{8c)} G. Dupas, J. Duflos und G. Quequiner, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 267 (1983).

⁹⁾ R. Gompper und U. Heinemann, *Angew. Chem.* **93**, 297 (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20**, 296 (1981); D.O.S. 29 19891 vom 17. Mai 79 (Bayer AG).

¹⁰⁾ W. Kantlehner, F. Wagner und H. Bredereck, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 344.

^{11a)} R. W. Ratcliffe und B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4645. — ^{11b)} K. Issleib, K. P. Döpfer und A. Balszuweit, *Z. Naturforsch. Teil B* **36**, 1392 (1981).

¹²⁾ E. Nordmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 2746 (1884).

¹³⁾ Der entsprechende Methylester wurde auf anderem Wege dargestellt: T. Moriya und N. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **30**, 158 (1982).

^{14a)} J. Bergman, L. Renström und B. Sjöberg, *Tetrahedron* **36**, 2505 (1980). — ^{14b)} J. Bergman, H. Goonewardena und B. Sjöberg, *Heterocycles* **19**, 297 (1982).

^{15a)} O. Schmitz-Dumont, K. Hamann und K. H. Geller, *Liebigs Ann. Chem.* **504**, 1 (1933). —

^{15b)} H. F. Hodson und G. F. Smith, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3544.

¹⁶⁾ Über diese Synthese wird später im Zusammenhang mit anderen Imidazolsynthesen aus **3** berichtet.

- ¹⁷⁾ C. Jutz und R. M. Wagner, *Angew. Chem.* **84**, 299 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 315 (1972); C. Jutz, *Top. Curr. Chem.* **73**, 125 (1978).
- ¹⁸⁾ F. Sainte, B. Sercks-Poncin, A. M. Hesbain-Frisque und L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1428 (1982).
- ¹⁹⁾ Über diese Versuche wird an anderer Stelle berichtet.
- ²⁰⁾ Über weitere Versuche und quantenchemische Berechnungen zu protoniertem **3a** (Dr. Chr. Herrmann, Schering AG) soll später berichtet werden.
- ²¹⁾ E. Wenkert, K. G. Dave, F. Haglid, R. G. Lewis, T. Oishi, R. V. Stevens und M. Terashima, *J. Org. Chem.* **33**, 747 (1968).
- ²²⁾ K. M. Biswas, A. H. Jackson und M. Tehrani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 765.
- ²³⁾ H. O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1984.

[67/86]