

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 615–619 (1979)

## Zur Reaktion von Tryptamin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Ulf Pindur

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg.

Eingegangen am 26. September 1978

Bei der Umsetzung von Tryptamin (**1**) mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) läßt sich durch Variation der Reaktionsbedingungen das 1,2,3,4-Tetrahydro- $\beta$ -carbolin **4a**, das Azomethin **4b** oder das Diindolylmethan **4c** erhalten. Die Reaktion von **4a** mit **2** führt unter Chlorwasserstoff-Katalyse in Methanol zu den isomeren O-Methylbenzhydrolderivaten **5a** und den Diindolylmethanen **5b**.

### Reaction of Tryptamine with 4-Dimethylaminobenzaldehyde

Depending on the reaction conditions, tryptamine (**1**) and 4-dimethylaminobenzaldehyde (**2**) yield either the 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin **4a**, the azomethin **4b** or the diindolylmethane **4c**. Compound **4a** reacts with **2** in hydrogen chloride/methanol to give the isomeric O-methylbenzhydrol ethers **5a** and the diindolylmethanes **5b**.

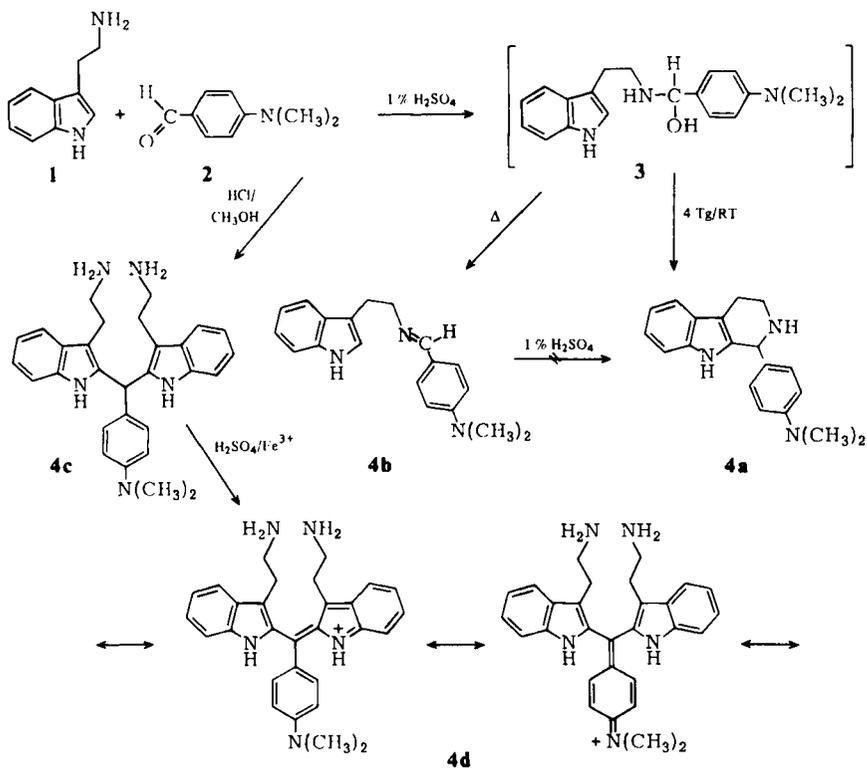
Tryptamin (**1**) liefert mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen unterschiedliche Reaktionsprodukte. So erhält man in 1 : 1 M Umsetzung mit 1 proz. Schwefelsäure und Ethanol nach mehrtägigem Schütteln bei Raumtemp. in guter Ausbeute das 1,2,3,4-Tetrahydro- $\beta$ -carbolin **4a**<sup>1,2,3</sup>.

Wird die Reaktion mit gleicher Säure-Konzentration unter 1 stdg. Erhitzen am Rückflußkühler und 24 stdg. Rühren bei Raumtemp. durchgeführt, so entsteht das Azomethin **4b**, und man findet lediglich Spuren von **4a**, was durch DC festgestellt werden konnte.

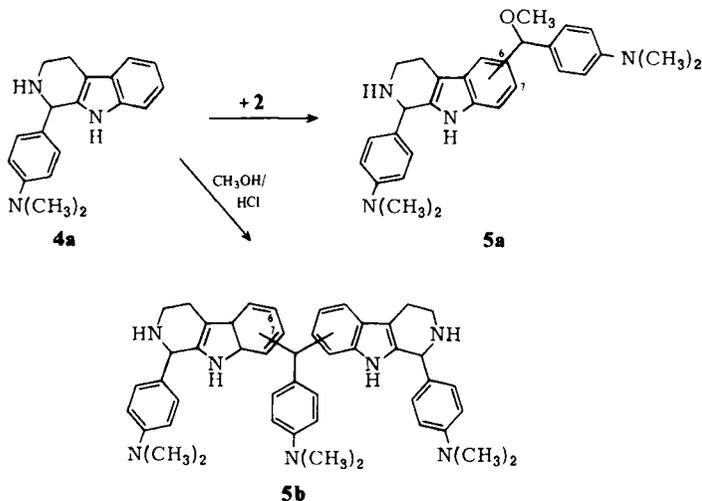
Wird die Kondensation mit **2** unter Chlorwasserstoff-Sättigung bei 0° in Methanol durchgeführt, so erfolgt in einer 2 : 1 M Reaktion die Bildung des 2,2'-Diindolylmethans **4c**. Der säure-katalysierte Angriff der Carbonyl-Gruppe wird, da die 3-Stellung am Indol besetzt ist, in die 2-Position gedrängt. Außerdem ist die Aminoethyl-Gruppe protoniert und somit elektrophilen Angriffen entzogen, wodurch die Bildung von **4a** und **4b** unterdrückt wird.

**4c** läßt sich mit Eisen(III)-chlorid-haltiger Schwefelsäure zum 2,2'-Diindolylmethen **4d** oxidieren<sup>4</sup>). Die schwefelsaure Eisen(III)-chloridhaltige Farblösung besitzt das langwelligste Maximum bei 588 nm, eine Schulter bei 456 nm und ein weiteres Maximum bei 434 nm. Diese Werte sind für den Diindolyl-methen-Chromophor charakteristisch.

Läßt man nun **4a** mit **2** unter Chlorwasserstoff-Katalyse in Methanol reagieren, so erhält man über die Acetal-Form des Aldehyds das O-Methylbenzhydrolderivat **5a** und,



infolge einer elektrophilen Substitution an je einem Phenyl-Kern zweier Indol-Systeme<sup>5)</sup>, das Diindolylmethan **5b**. Durch präparative DC konnte **5a** als Isomerengemisch in guter, **5b** in geringer Ausbeute neben weiteren Produkten isoliert werden. Die Analysendaten und ein Felddesorptionsmassenspektrum kennzeichnen **5a** als Verbindungen mit einheitlicher Summenformel. An Hand des 100 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrums wird bei **5a** als Hauptprodukt das am C-6 des Indols verknüpfte O-Methylbenzhydderivat neben einer geringen Menge des C-7-substituierten Isomers angenommen<sup>+</sup>). Zusätzlich ist dieses Isomerengemisch im Verhältnis 3 : 1 mit dem C-5- bzw. C-8-verknüpften Isomer vermischt, was auf Grund der Lage der Methinprotonen im 100 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum festgestellt werden kann. Im C-6-Substitutionsisomer von **5a** ist das C-5(Indol)-H-Signal als breites Singulett bei 7,50 ppm<sup>++</sup>) (meta-Kopplung mit C-7-H, long range-Kopplung mit Methin-H), die Protonen am C-7 und C-8 (Indol) als Dublett bei 7,07 und 7,05 ppm (Annäherung beider AB-Teile) registriert. Das Methinproton des in höherer Konzentration vorhandenen C-6-Isomers kommt bei 5,28, das des C-7-Isomers bei 5,22 ppm zur Resonanz. Das zentrale Methin-Proton des C-5- bzw. C-8-Isomers wird bei auffällig tiefem Feld (5,84 ppm) registriert, was im Falle des C-5-Isomers durch einen Van der



Waals-Effekt zwischen dem zentralen Methinproton und den C-4-Methylprotonen erklärt werden könnte.

Bei **5b** liegt auf Grund des Methin-Protons bei 5,75 ppm im 100 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein verknüpfungsisomeres Diindolylmethan vor, wobei nicht auszuschließen ist, daß auch gemischt verknüpfte Produkte vorhanden sind. Der Verknüpfungstyp (vermutlich C-6,6' oder C-7,7')<sup>+3)</sup> konnte noch nicht eindeutig geklärt werden<sup>+++)</sup>.

Die verschiedenen chromatographischen Methoden wie DC mit Kieselgel, silanisiertem Kieselgel und HPLC mit "reversed phase"-Säule brachten bisher keine befriedigende Trennung der Isomere von **5a** oder **5b**.

## Experimenteller Teil

$^1\text{H}$ -NMR-Spektren: Varian A 60 A, T 60 und XL 100 ( $\delta$  [ppm], TMS als int. Stand.).

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Varian XL 100 ( $\delta$  [ppm], relativ zu TMS). Massenspektren: Varian MAT CH 7

A. Felddesorptionsspektren: Varian MAT 711. Desaga-Ausrüstung zur präparativen DC. Elementaranalysen: Hewlett-Packard CHN-Autoanalyser. Schmp. (unkorr.): Linströmgerät.

<sup>+</sup> Die Autoren unter <sup>3)</sup> ermittelten experimentell, daß die 6- und 7-Stellung im Pyrindo [3,4-b] indol-System im sauren Milieu bevorzugt elektrophil substituiert wird.

<sup>++</sup> C-5 (Indol)-H ist generell das bei am Phenyl-Kern monosubstit. Indolen nach tiefstem Feld verschobene Signal.

<sup>+++</sup> Das aus 2,3-Dimethylindol und **2** erhaltene 6,6'-Diindolylmethan zeigt im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum das zentrale Methin-Proton bei 5,63 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ).

**9H-1(4'-Dimethylaminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol 4a**

0,1 mol Tryptamin (**1**) und 0,1 mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) werden mit 100 ml 1 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 300 ml Wasser und 40 ml Ethanol versetzt und 4 d bei Raumtemp. geschüttelt. Der Niederschlag wird nach dem Alkalisieren mit Ammoniak zuerst aus Methanol/Wasser, dann aus Petrolether/Ether umkristallisiert. Ausb.: 30 % d. Th. Schmp. 173–174<sup>o1</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (291,4) Ber.: C 78,3 H 7,26 N 14,4 Gef.: G 78,0 H 7,49 N 14,3.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,66 (s, NH); 2,89 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 3,10 (2 tr, C-3-H; C-4-H); 4,99 (s, C-1-H); 6,69; 7,10 (2 d, J = 8 Hz, Phenyl-H, AA'BB'); 7,50 (m, C-5-H); 7,10 (m, C-6,7,8-H); 8,00 (s, NH (Indol)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 22,4 (C-4); 42,5 (C-3); 57,2 (C-1); 40,4 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N; Dimethylaminophenyl-C: 112,4 (C-3,5); 129,2 (C-2,6); 150,3 (C-4); Indol-C: 135,3 (C-12); 135,7 (C-11).

**Azomethin 4b**

Reaktionsansatz wie oben. 1 h am Rückfluß erhitzen, dann 24 h bei Raumtemp. rühren, mit Ammoniak alkalisieren, den Niederschlag aus Methanol/Wasser umkristallisieren. Ausb.: 20 % d. Th. Schmp.: 133–134<sup>o</sup>.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (291,4) Ber.: C 78,3 H 7,26 N 14,4 Gef.: C 78,0 H 7,39 N 14,6.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3,12 (tr, J = 8 Hz, CH<sub>2</sub>-Indol); 3,90 (tr, J = 8 Hz, CH<sub>2</sub>-N=); 2,90 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 6,62; 7,60 (2d, J = 8,5 Hz, Phenyl-H, AA'BB'); 6,88 (d, Indol-C-2-H); 7,62 (m, Indol-C-4-H); 7,20 (m, Indol-C-5,6,7); 8,09 (s, =CH-); 8,60 (s, NH (Indol)).

**(4'-Dimethylaminophenyl)-(3,3'β-ethylamino-2,2'-diindolyl)-methan (4c)**

0,02 mol **1** werden mit 0,01 mol **2** in Methanol bei 0° ca. 2 h mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Man alkalisiert mit Ammoniak und extrahiert das Rohprodukt mit Ether am Soxhlet. Der Etherrückstand wird zur weiteren Reinigung erneut mit Ether extrahiert. Ausb.: 8 % d. Th. Schmp.: 66–67<sup>o</sup>.

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub> (423,6) Massenspektrum: m/e 424 (M<sup>+</sup>, 8 %); 423 (M<sup>+</sup> – 1H, 6 %); 422 (M<sup>+</sup> – 2H, 8 %); 421 (M<sup>+</sup> – 3H, 13 %); 420 (M<sup>+</sup> – 4H, 13 %); 120 (M<sup>+</sup> – C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N, 77 %); 57 (100).

UV-VIS-Maxima (FeCl<sub>3</sub>-haltige Schwefelsäure): 588, 456 (sh), 434, 289 und 266 (sh) nm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,60 (s, NH<sub>2</sub>); 2,80 (m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2,90 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 6,00 (s, -CH-Methin); 6,55; 7,00 (2 d, J = 8 Hz, Phenyl-H, AA'BB'); 7,00 (m, Indol -C-5,6,7); 7,50 (m, Indol-C-4); 10,40 (s, NH (Indol)).

**9H-6- bzw. -7-(4'-Dimethylamino-1'-methin-methoxy-phenyl)-1(4''-dimethylaminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido [3,4-b]indol (5a und 5b)**

0,02 mol **4a** werden mit 0,01 mol **2** unter Chlorwasserstoff-Katalyse in Methanol ca. 1 h unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht. Nach dem Alkalisieren mit Ammoniak wird das gefällte Produkt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man unterwirft das Rohprodukt einer präparativen DC: Kieselgel 60 PF<sub>254</sub> „Merck“, 2 mm Schichtdicke; Fließmittel: Methanol; Elutionsmittel: Methanol/Chloroform 1 : 1. Mittlere Zone **5a** (Hauptprodukt, mit Fe/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> rote Färbung). Ausb.: 10 % d. Th. Schmp.: 99–100<sup>o</sup>.

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O (454,6) Ber.: C 76,6 H 7,54 N 12,3 Gef.: C 75,3 H 7,53 N 12,1.

Felddesorptionsspektrum: M<sup>+</sup> – 1H: 454 (100 %); M<sup>+</sup> 455. Massenspektrum: m/e 423 (M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>OH, 100 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) C-6-Isomer: 1,90 (s, NH); 2,87; 2,91 (2 s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 3,38 (s, CH<sub>3</sub>O); 4,90 (s, C-1-H); 5,28 (s, -CH-Methin); 7,50 (m, Indol-C-5); 7,05; 7,07 (d, Indol-C-7,8); 7,68 (s, NH (Indol)).

C-7-Isomer: 5,22 (s, -CH-Methin); 3,38 (s, CH<sub>3</sub>O); C-5, C-8-Isomer: 5,84 (s, -CH-Methin); 3,34 (s, CH<sub>3</sub>O).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) C-6-Isomer: 22,4 (C-4); 42,4 (C-3); 40,4; 40,6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 56,6 (CH<sub>3</sub>O); 57,1 (C-1); 85,7 (C-Methin); Dimethylaminophenyl-C: 112,4 (C-3,5); 127,9; 129,2 (C-2,6); 149,7; 150,3 (C-4); Indol-C: 135,1 (C-11); 135,3 (C-10).

Startzone **5b** (sehr geringe Ausbeute, mit Fe<sup>3+</sup>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> grünblaue Färbung. Zers. ab 150°.

C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub> (714,0) Felddesorptionsspektrum: M<sup>+</sup> 714 (100 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,90 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 5,00 (s, C-1-H); 5,75 (s, -CH-Methin); 6,62 (d, J = 8 Hz, Phenyl-H, AA'); 6,80–7,40 (m, Indol-H u. Phenyl-H, BB').

### Literatur

- 1 W. A. Skinner und R. M. Parkhurst, Can. J. Chem. 43, 2253 (1965), erhielten **4a** nach 1 wöchig. Stehenlassen bei Raumtemp. in stark verd. salzsauren Ethanol.
- 2 G. Hahn, L. Bärwald, O. Schales und H. Werner, Justus Liebigs Ann. Chem. 520, 115 (1935), erhielten das reine phenylsubstituierte Produkt **4a** nach 3 wöchig. Stehenlassen im Acetat-Puffer bei 25°.
- 3 K. Freter, H. H. Hübner, H. Merz, H. D. Schroeder und K. Zeile, Justus Liebigs Ann. Chem. 684, 159 (1965), erhielten das reine phenyl-substituierte Produkt **4a** in 0,125 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nach 15 stdg. Rühren bei 60°.
- 4 Farbreaktion zum Nachweis von 2- bzw. 3-unsubstituierten Indolen: H. W. Van Urk, Pharm. Weekbl. 66, 473 (1929).
- 5 A. Albert, Chemie der Heterocyclen, S. 158–159, Verlag Chemie, Weinheim 1962; A. R. Katritzky, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, S. 135, Academic Press, New York–London 1963.

[Ph 40]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 619–622 (1979)

## Synthese und Bioaktivitäten einiger 2-Oxo-naphtho[1,2-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-Derivate

Kang-Chien Liu\*, Sien-Yao Chow\*\*, Tung-Mei Tao und Liang-Chu Lee

Pharmazeutisches Institut der Nationaldefensiv-Medizinakademie und Pharmakologisches Institut\*\* der Nationalen Yang-ming-Medizinakademie, P. O. Box 7432/8244, Taipeh, Republik China  
Eingegangen am 4. Oktober 1978

Zur Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden die Titelverbindungen **5a–d** dargestellt und zusammen mit dem Zwischenprodukt **2** an Ratten auf antihypertensive Wirkung, in einem Screening-Programm an der Maus auf die ZNS-Reaktion sowie am isolierten Ileum des Meerschweinchens auf die anticholinergische bzw. antihistaminische Aktivität geprüft.