

Synthese von Heterocyclen mit Hydroxymethylenketonen. XIV [1] Zur Regioselektivität der Reaktion von Acetylacetaldehyd mit Tryptamin

Hans-Joachim Teuber

Frankfurt am Main (Germany), Institut für Organische Chemie der J.W. Goethe-Universität

Ramiro Quintanilla-Licea

Monterrey (México), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León

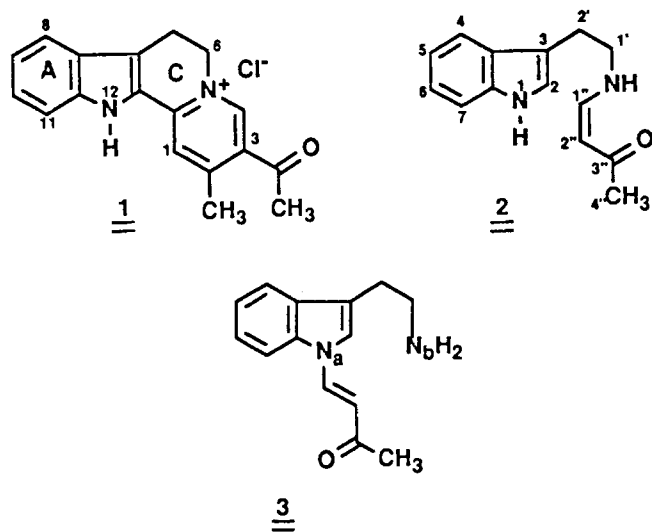
Eingegangen am 24. November 1993

Synthesis of Heterocyclic Compounds with Hydroxymethylene Ketones. XIV. Contribution to the Regioselectivity of the Reaction of Acetoacetaldehyde with Tryptamine

Abstract. The range of substitution products of tryptamine with acetoacetaldehyde as substituent at the basic or the indole nitrogen (**2**, **3**) is completed by a product containing the substituent in the indole α -position (**5**). It is formed by ring

opening of the tetrahydro- β -carboline **4**. The reaction conditions are commented and the $^1\text{H-NMR}$ spectra comparatively discussed. The synthesis of the azocino-indole **7** is described.

Die Beobachtung, daß Tryptamin und 3,4-Dihydroxyphenethylamin mit zwei Molekülen Acetylacetaldehyd (als Dimethylacetal oder Enolether 1-Methoxy-but-1-en-3-on) in einer Eintopfreaktion glatt zu Indolo- bzw. Benzochinolinizinium-Salzen reagieren (vgl. **1**), hat uns schon vor längerer Zeit zur Beschäftigung mit diesem für den Aufbau von Heterocyclen geeigneten C_4 -Baustein veranlaßt [2, 3].



Produkte, die mit nur einem Molekül Acetylacetaldehyd gebildet sind. Sie wurden zum Teil schon früher isoliert, aber nach anderen Methoden dargestellt und nach heutigem Maßstab nur unvollkommen charakterisiert.

Wir geben nachstehend eine Übersicht über die formal möglichen, von uns dargestellten Monosubstitutionsprodukte des Tryptamins (**2–5**), indem wir entweder eine verbesserte Vorschrift zu ihrer Gewinnung mitteilen oder über ihre Darstellung erstmals berichten.

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist, daß die dargestellten Verbindungen meist auch unter quasi-physiologischen Bedingungen erhältlich sind und auch im Organismus analog entstehen könnten, da dieser über verwandte C_4 -Bausteine verfügt. Dies gilt um so mehr, als wir zeigen konnten, daß die dem biogenen Amin zu Grunde liegende Aminosäure (z.B. Tryptophan statt Tryptamin) analog reagiert [4]. Daß die gebildeten Reaktionsprodukte auch von toxikologischem Interesse sind, haben jüngste Erfahrungen gezeigt [5].

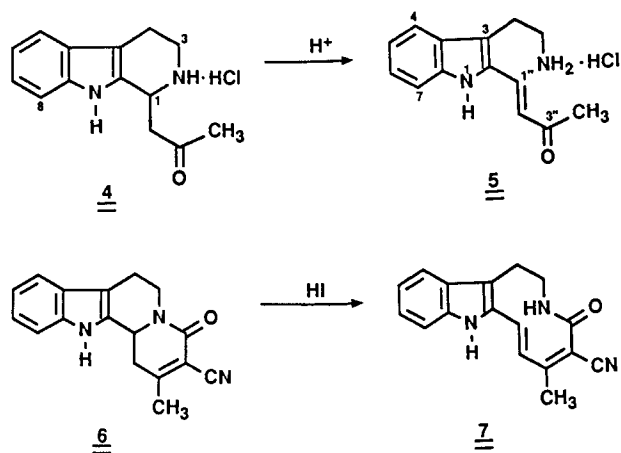
Bei Umsetzung von Tryptamin mit einem Hydroxymethylenketon stehen drei Reaktionsmöglichkeiten in der Verfügung: der basische und der Indol-Stickstoff sowie das α -Kohlenstoffatom des Indolrings können substituiert werden. Das Substitutionsprodukt am basischen Stickstoff N_b (**2**) läßt sich leicht aus den Komponenten (Tryptamin und Methoxybutanon) in siedendem Dichlormethan herstellen und zeigt die Eigenschaften eines neutral reagierenden vinylogenen

Es lag dabei nahe, Vor- oder Zwischenstufen der Bildung von **1** zu ermitteln, in denen die Ringe C und D noch nicht geschlossen vorliegen, insbesondere aber

Säureamids. Das IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigen die Z-Konfiguration der Doppelbindung und das Vorhandensein einer Wasserstoff-Brückenbindung zwischen NH-Gruppe und Carbonyl-Sauerstoff [6]. Das vorliegende Darstellungsverfahren ist dem älteren der Verwendung des Natriumsalzes [7] des Acetylacetaldehyds überlegen [8].

Während bei Darstellung von **2** ohne Säure-Katalyse gearbeitet wird, ist eine solche zur regioselektiven Steuerung für die Substitution am Indol-Stickstoff N_α (**3**) unerlässlich. Hier gelingt es, durch bloßes Verrühren der Komponenten (das Dimethylacetal des Acetylacetaldehyds ist hier ebenso geeignet wie der Enoether) mit konz. Salzsäure ausschließlich den Indol-Stickstoff zu substituieren [9]. Im gelben Reaktionsprodukt, das als Hydrochlorid anfällt, ist die Vinyl-Doppelbindung zum Unterschied von **2** E-konfiguriert.

Das drittmögliche Reaktionsprodukt (**5**) haben wir auf einem Umweg erhalten, nämlich durch Ringspaltung von 1-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**4**) [10], das seinerseits durch Cyclisierung von **3** erhalten wird (Pictet-Spengler-Reaktion [11]).



Auch hier sind saure Reaktionsbedingungen erforderlich, jedoch genügen solche, wie sie sich beim Erhitzen des Hydrochlorids von **4** in wäßrig-alkoholischer Lösung, besonders unter Mitwirkung eines sauren Tonerde-Katalysators, durch Hydrolyse ergeben. Die Bildung des roten Reaktionsproduktes **5**, als β -Eliminierung (E1-Typ) interpretierbar [12], bedarf somit keiner so starken Säureeinwirkung wie etwa bei der Verwendung des Trichlorderivats des Acetylacetaldehyds [13] als substituierendem Agens oder bei der von uns beobachteten Ringöffnung des Kondensationsproduktes aus 1-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin und Cyanessigsäure (**6**) zu **7** mit Iodwasserstoffsäure (Versuchbeschreibung im Exp. Teil) [14]. Sie erinnert darüber hinaus an die bekannte Öffnung der Ringe C und D von Indolochinolizinen mit Acetanhydrid, die zu analogen ungesättigten Strukturen führt [15].

5 ist tieferfarbig (rot) als das bekannte (hellgelbe) Acetylacetaldehyd-Kondensationsprodukt des Indols in β -Stellung [4-(3-Indolyl)-but-3-en-2-on] [16], was gleichsam der Vorstellung eines zweifach, bei **5** hingegen dreifach „vinylogen“ Amids entspricht.

Nicht beobachtet habe wir – formal als vierte Reaktionsmöglichkeit des Tryptamins – eine Substitution der β -Stellung des Indol-Gerüsts [17], die im vorliegenden Fall zu einem Indolenin führen sollte und sich durch Wanderung einer der beiden Seitenketten in die Indol- α -Stellung stabilisieren könnte. Dadurch, daß **5** über die Zwischenstufe **4** entsteht, kann eine derartige Bildungsweise für **5** wohl ausgeschlossen werden.

Eine Rolle der β -Stellung kann wohl ebenfalls ausgeschlossen werden für die Instabilität des N_α -Substitutionsproduktes **3** als freie Base. Die Instabilität dieser Base dürfte durch eine Wanderung des C_4 -Restes an den Seitenketten-Stickstoff, nicht aber durch eine solche in die Indol- β -Stellung zu erklären sein.

Uns war besonders daran gelegen, die hochaufgelösten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beschriebenen Verbindungen (**2–5**) einmal vergleichend gegenüberzustellen. Tabelle 1 gibt die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **2** (in CDCl_3) sowie der Hydrochloride **3**, **4**, **5** und des Tryptamins (in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) wieder.

Die Tabelle erlaubt einen unmittelbaren Vergleich insbesondere der Hydrochloride, der unter anderem folgendes ergibt: Sämtliche vier Benzol-Protonen sowie die am Indolring β -ständigen Methylene-Protonen des N_α -Substitutionsproduktes **3** ergeben Signale bei tieferem Feld als beim C-Substitutionsprodukt **5**. Dies entspricht der vom Indol-System bekannten Entschirmung der Ring-Protonen durch eine (im vorliegenden Fall vinyloge) Acylierung, die sich am Stickstoff stärker auswirkt als am Kohlenstoff [18].

Die Signallagen der Aromaten-Protonen von **5** ähneln dementsprechend mehr denen des Tryptamin-Hydrochlorids als denjenigen von **3**. Eine größere Entschirmung des Indol-Protons **7** wird nur bei **3** beobachtet und zwar hier ausnahmsweise nach tieferem Feld als die von H-4 [19]. Sie entspricht mit $\Delta\bar{\nu} \approx 0,6$ ppm sowohl dem vorgenannten Effekt als auch einem Anisotropie-Effekt, wie er ausgeprägter von N-Formyl- oder N-Acetyl-Derivaten her (mit zum Benzolring hin orientierter Carbonyl-Gruppe) bekannt ist [20].

Bezüglich der Ethylamin-Seitenkette fällt auf, daß die beim Tryptamin-Hydrochlorid und seinem N_α -Oxobutenyl-Derivat **3** mehr oder weniger zusammenfallenden Signale der beiden Methylen-Gruppen (AA'BB'-System) bei **5** als zwei Triplets in Erscheinung treten, wobei die dem Indolring benachbarte Methylen-Gruppe bei höherem Feld als im Tryptamin-Hydrochlorid signalisiert. Die Indol- α -Substitution scheint hier einen ähnlichen Effekt auf den β -ständigen Substituenten auszuüben, wie er etwa vom Übergang von Skatol zu 2,3-Dimethylindol her bekannt ist [21], obwohl der Substituent im vorliegenden Fall eher als elektronenziehend einzustufen ist.

Tabelle 1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **2–5** sowie von Tryptamin-Hydrochlorid

Position ^{a)} in 2 , 3 , 5 und Tryptamin-Hydrochlorid	Chemische Verschiebung δ in ppm ^{b)} , (Kopplungskonstante J in Hz)					Äquivalente Position in 4
	2	Tryptamin-Hydrochlorid	3	5	4	
1 (NH _{Indol})	8.61 S (scharf)	11.07 S (scharf)	–	11.64 S (scharf)	11.06 S (scharf)	9 (NH _{Indol})
2	6.99 D (2.30) S nach H/D-Austausch	7.25 D (2.36)	7.93 S (scharf)	–	–	–
3	–	–	–	–	–	–
4	7.54 D (7.75)	7.58 D (7.68)	7.68 D (7.44)	7.68 D (7.96)	7.45 D (7.65)	5
5	7.10 dT (7.75/1.10)	7.00 dT (7.68/0.92)	7.26 T (7.44)	7.05 T (7.96)	7.01 "T" (7.65)	6
6	7.18 dT (7.75/1.10)	7.09 dT (8.10/1.01)	7.35 "T" (8.18/1.30)	7.23 dT (8.18/0.80)	7.11 dT (8.03/0.90)	7
7	7.33 "D" (7.75)	7.38 D (8.10)	7.99 D (8.18)	7.38 D (8.18)	7.37 D (8.03)	8
1'-CH ₂	3.46 Q (6.64) T nach H/D-Austausch	3.06 S (scharf)	3.14 "T" (6.10)	3.28 T (7.69)	3.60–3.20 M nach H/D-Austausch	3
2'-CH ₂	2.97 T (6.64)	3.06 S (scharf)	3.07 "T" (6.10)	2.99 T (7.69)	3.60–3.20 M nach H/D-Austausch	4
(NH _{basisch})	9.88 S (breit)	8.26 S (breit)	8.24 S (breit)	8.24 S (breit)	9.62 S (breit)	2 (NH _{basisch})
1''-CH	6.54 dD (7.28/12.90) D nach H/D-Austausch	–	8.35 D (14.30)	7.74 D (16.12)	5.00 T (5.90)	1
2''-CH	4.91 D (7.28)	–	6.51 D (14.30)	6.80 D (16.12)	3.02–2.85 M nach H/D-Austausch	1'-CH ₂
4''-CH ₃	2.02 S (scharf)	–	2.35 S (scharf)	2.34 S (scharf)	2.25 S (scharf)	3'-CH ₃

a) Siehe Lit. [3]

b) Alle Spektren wurden in [D₆]DMSO aufgenommen, ausgenommen Verbindung **2** (CDCl₃)

S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quartett, M = Multipllett

Die Verschiebung des Signals der dem Indolring benachbarten Methylen-Protonen nach höherem Feld (2.99 ppm) steht in gewissem Gegensatz zur Entschirmung beider Methylen-Gruppen nach dem β -Carbolin-Ringschluß (3.20 – 3.60 ppm bei **4**), der offenbar eine engere Beziehung zum Ammonium-Stickstoff herstellt [22]. Die Signal-Aufspaltung in zwei Triplets bei **5** mit $\Delta\nu/J = 10.4$ (und damit gleichen vicinalen Kopplungen) deutet auf ein verändertes Gleichgewicht der

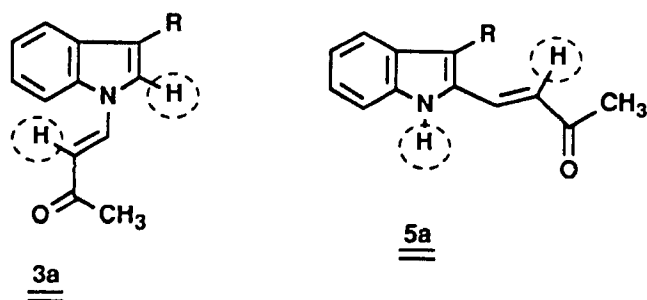
Seitenketten-Konformeren im System Indol-C-C-N⁺ hin. Nach dem Vorgehen von Culvenor und Ham [23] beim Tryptamin und seinen N₆-Substitutionsprodukten kann im vorliegenden Fall für **5** (mit $N = 7.5 + 7.5 = 15$ und $n_t \approx 0.6$) mit einer Zunahme des Gewichts des *trans*-coplanaren (anti-periplanaren) Konformeren gegenüber den *gauche*-Formen gerechnet werden, d.h. die α -Substitution des Indolringes hat hier anscheinend einen ähnlichen Effekt auf das Konformeren-

Gleichgewicht wie die N_b-Substitution des Tryptamins [24].

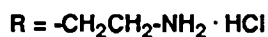
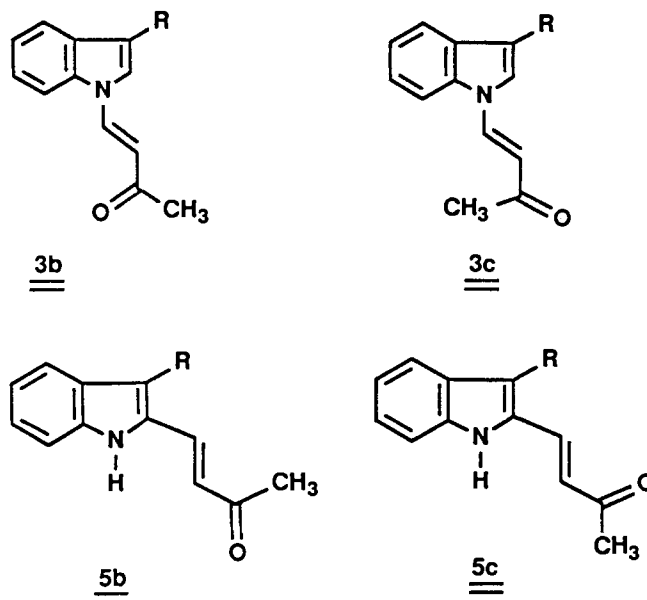
Die bei **2 Z**-, bei **3** und **5 E**-konfigurierte Oxobutenyl-Seitenkette zeigt bei **3** erwartungsgemäß ein stärker abgeschirmtes ringnahes Vinyl-Proton als bei **5**, gegenläufig jedoch ein stärker abgeschirmtes, der Carbonyl-Gruppe benachbartes Proton.

Daß die Vinyl-Protonen aller Verbindungen nur durch ein einziges Signal repräsentiert werden, stützt die Annahme einer (koplanaren) Vorzugskonformation wie bei den nicht vinylog N-Acyl-Derivaten [20].

Es gelingt nicht, im Spektrum von **3** und **5** bei einem der Vinyl-Protonen eine Feinaufspaltung festzustellen, die im Falle einer ⁵J-Kopplung (Zig-Zag) [25] eine noch weitergehende Auskunft ermöglicht und die nachstehende Konformation bestätigt hätte:



Abgesehen von einer sterischen Wechselwirkung bei der Seitenketten in **5**, die es zu vermeiden gilt, erlaubt bis zum gewissen Grade aber auch das Fehlen einer ⁵J-Kopplung Schlußfolgerungen, nämlich zu Gunsten des jeweils anderen möglichen Konformeren:



Man kann darüber hinaus wahrscheinlich auch noch hinsichtlich einer Vorzugskonformation der Acetyl-Gruppe eine Aussage machen, wenn man berücksichtigt, daß das ¹H-NMR-Spektrum immer nur ein Methyl-Signal zeigt [26].

Da, zumal in dem polaren Lösungsmittel DMSO [27], mit einer stärkeren Beteiligung polarer mesomerer Formen der vinylog Amid-Struktur gerechnet werden muß [28], dürfte auch das verschiedene Dipol-Moment der Konformeren (**b**) bzw. (**c**) eine Rolle spielen und (**b**) begünstigen, da bei **3b** für >N⁺=CH-CH=C(O⁻)-CH₃ der Dipol-Abstand geringer als bei **3c** ist.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft, der Fonds der Chemischen Industrie und der Sistema Nacional de Investigadores (México) haben die vorliegende Arbeit unterstützt.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte unkorrigiert; Apparat nach Tottoli. – UV: Beckmann DK 1. – IR: KBr-Pressling oder Film; Perkin-Elmer 21. – ¹H-NMR: Bruker 270. NH-Signale durch D₂O-Austausch bestätigt. Interner Standard Tetramethylsilan. – Dünnschicht-Chromatographie (DC und R_f-Werte): Silicagel-Mikrokarten (Riedel-de Haën).

4-[2-(3-Indolyl)ethylamino]-but-3-en-2-on (**2**)

Die Lösung von 8.0 g (50 mmol) Tryptamin in 175 ml siedendem Dichlormethan wird nach Zugabe von 5.0 g (50 mmol) 1-Methoxy-but-1-en-3-on 9 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend eingedampft und der gelbe Rückstand, in wenig Chloroform gelöst, an Kieselgel chromatographiert (Eluieren mit Chloroform/Essigsäureethylester 1:1). Man gewinnt aus den vereinigten Eluaten ein farbloses Harz, das zur Analyse nochmals über basisches Aluminiumoxid chromatographiert wird (Chloroform-Elution): 11.3 g **2** (92 %).

C₁₄H₁₆N₂O · H₂O Ber. C 68.27 H 7.37 N 11.37 (246.3) Gef. C 68.47 H 6.96 N 10.96

Fichtenspan-Reaktion positiv.

R_f = 0.30 (Chloroform/Essigsäureethylester 1:1).

UV: Indol-Typ.

IR (Film): 3400 cm⁻¹ (Indol-NH); 3250 (NH von Seitenkette); 3040 (HC=CH); 1625 (C=O konjug.); 735 (o-disubst. Benzol und cis-Ethylen).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ-Werte siehe Tabelle 1. Das Signal bei δ = 6.99 (J = 2.30 Hz) entspricht dem H-Atom der Indol-α-Stellung [29], weil sein Dublett nach dem H/D-Austausch zum Singulett kollabiert. Ebenso wird das Doppeldublett des mit N_bH koppelnden olefinischen Protons (mit J = 12.90 Hz) bei δ = 6.54 zu einem Dublett mit J = 7.28 Hz reduziert (A-Teil von AX-System; X-Teil bei δ = 4.91 mit J = 7.28 Hz). Die olefinischen Protonen sind durch Doppelresonanz-Versuche bestätigt.

2-[1-(3-Oxo-but-2-enyl)-3-indolyl]ethylammoniumchlorid (**3**)

Darstellung, UV, IR, siehe Lit. [9b]. Die starke IR-Doppelbande bei 940 cm⁻¹ entspricht der *trans*-Doppelbindung (out of plane Schwingung), deren Konfiguration durch das ¹H-NMR-Spektrum (Tabelle 1) bestätigt wird.

IRS)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-(2-oxopropyl)- β -carbolin-Hydrochlorid (4)

Das aus **2** in methanolischer Lösung durch Zugabe von konz. Salzsäure hergestellte und bei 0°C abgesaugte Hydrochlorid **4** (Ausb. 83 %) bildet farblose Nadeln (aus Methanol-Wasser), die sich gegen 135°C rot färben (Umwandlung in **5**?) und gegen 220°C zersetzen. Beilsteinprobe positiv.

Das IR-Spektrum zeigt die typischen Banden eines sek. Ammoniumsalzes. IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (Indol-NH); 2910, 2720, 2590 (Sek. Ammon.-Salz); 1698 (C=O); 1580 (Sek. Ammon.-Salz); 730 (σ -disubst. Aromat).

¹H-NMR (270 MHz, [D₆]-DMSO): siehe Tabelle 1.

C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O	Ber.	C 63.51	H 6.47	N 10.58
(264.8)	Gef.	C 63.29	H 6.46	N 10.47

2-[2-(3-Oxo-but-2-enyl)-3-indolyl]ethylammoniumchlorid (5)

Die Lösung von 1.2 g **4** (Rohprodukt) in 25 ml Wasser und 1 ml Methanol wird 1 Std. unter Rückfluß erhitzt, auf 2/3 eingeeengt (Verfärbung), mit wenig Frankonit KL behandelt und heiß filtriert. Beim Stehenlassen fallen rote Kristalle aus: 490 mg (41 %) **5**. Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. gegen 195°C (Zers.). Beilsteinprobe positiv.

C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O	Ber.	C 63.51	H 6.47	N 10.58
(264.8)	Gef.	C 63.37	H 6.50	N 10.62

IR (KBr): 3400–2800 cm⁻¹ (br; Indol-NH und -NH₃⁺); 1610–1560 (br; konjug. C=O), 950 (C=C, *trans*); 735 (σ -disubst. Aromat.)

Das ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz, [D₆]-DMSO) bestätigt mit den Dubletts bei $\delta = 7.74$ und 6.80 ($J = 16.12$ Hz) die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung. – **5** entsteht noch nicht bei Umsetzung von **2** mit Salzsäure (DC), sondern erst beim nachfolgenden Erhitzen der wässrigen Lösung von **4**.

3-Cyan-2-methyl-1,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin-4-on (6)

Die aus der wässrigen Lösung des **4**-Hydrochlorids mit ⁴N NaOH gefällte Base wird nach Benzol-Extraktion, Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstands aus Benzol/Petrolether (hellgelbe Prismen vom Schmp. 102°C) wie folgt umgesetzt: Zur Lösung von 4.5 g (20 mmol) der Base **4** in 150 ml Benzol fügt man unter Rühren 3.3 g (30 mmol) Cyanessigsäureethylester und saugt nach Stehenlassen (10 Stdn.) das ausgefallene Produkt, 5.1 g **6** (81 %), ab; zweimal aus Aceton umkristallisiert 4.2 g (67 %) hellgelbe Blättchen vom Zers.-P. (rot, dann Dunkelfärbung) gegen 280°C; schwer löslich in Chloroform, sehr schwer in Benzol.

C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	Ber.	C 73.63	H 5.45
(277.3)	Gef.	C 73.34	H 5.38

Die lufttrockene Verbindung kristallisiert mit 1/2 Mol Aceton (Ber. C 72.52 H 6.92 N 13.72, Gef. C 72.42 H 6.25 N 14.08).

5-Cyan-6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-azocino[5,4-b]indol-4-on (7)

Man trägt 0.27 g (1 mmol) **6** in ein Gemisch von 0.5 g konz. Iodwasserstoffsäure, 3.5 ml Wasser, 20 ml Eisessig und 100 mg rotem Phosphor ein, erhitzt unter Rückfluß (4.5 Stdn.), filtriert noch heiß vom Phosphor ab und dampft i. Vak. ein. Man nimmt den dunkelbraunen Rückstand in 50 ml Chloroform auf, wobei 50 mg unumgesetzte Ausgangsverbindung ungelöst bleiben, wäscht die Chloroform-Lösung mit Natriumcarbonat-Lösung, dann mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat.

Man chromatographiert über Aluminiumoxid (Aktivität II bis III) und eluiert die gelbe Zone mit ca. 100 ml Chloroform. Das nach Eindampfen gewonnene Rohprodukt kristallisiert aus Essigsäureethylester in blassgrünen Nadeln (46 mg/21 %) vom Schmp. 212°C.

C ₁₇ H ₁₅ N ₃	Ber.	C 73.63	H 5.45	N 15.15
(277.3)	Gef.	C 73.20	H 5.42	N 15.20

Mol.-Gew. 277.3 (MS)

UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 223 (4.18), 280 (3.62), 290 (3.60), 333 (3.73).

IR: 3320 cm⁻¹, 2240 (CN); 1658, 1590 (je s); 1138; 1100 (je s); 776, 735 (alles s); 680 (br)

¹H-NMR: siehe Lit. [14].

Literatur

- [1] Als 13. Mitt. soll gelten Lit. [4]; als 12. Mitteil. Lit. [2b]; als 11. Mitt. H.-J. Teuber, K. D. Schröder, Chem. Ber. **102** (1969) 1779; als 10. Mitt. H.-J. Teuber, Abh. Deut. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem. Geol. Biol. **1966** 487 [Chem. Abstr. **66** (1967) 112299y]; als 9. Mitt. H.-J. Teuber, H. C. Jochum, Chem. Ber. **100** (1967) 2930
- [2] [2a] H.-J. Teuber, U. Hochmuth, Tetrahedron Lett. **1964**, 325; [2b] H.-J. Teuber, R. Quintanilla-Licea, T. Raabe, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1111; [2c] Vgl. auch W. A. Remers, Properties and Reactions of Indoles, Part I, W. J. Houlihan ed., Wiley, New York 1972, dort S. 109 und 143; W. K. Franke, R. D. Henkler, J. Küther, Fette-Seifen-Anstrichmittel **82** (1980) 370
- [3] Des besseren Vergleichs wegen (siehe Tabelle 1) haben wir in allen Verbindungen mit nicht geschlossenem Ring C (d.h. ausgenommen Verbindung **4**) das Indol-System so beziffert, als würden die Seitenketten fehlen (Ziffern 1–7, beginnend mit N_a = 1) und die Seitenketten mit gestrichenen Ziffern belegt (der Butenon-Rest mit Ziffer 1'' am olefinischen CH beginnend).
- [4] R. Quintanilla-Licea, H.-J. Teuber, Arch. Pharm. (Weinheim) **325** (1992) 557
- [5] Biochemisch kann z.B. das 1,1'-Ethyldien-bis-tryptophan (Peak E der Analytik) entstehen, das als Verunreinigung bei einem medikamentösen Überangebot von Tryptophan zum klinischen Bild des Eosinophilie-Myalgie-Syndroms führt. Vgl. L. D. Kaufman, R. M. Philen, Drug Safety **8** (1993) 89, L. A. Love, J. I. Rader, L. J. Crofford, R. B. Raybourne, M. A. Principato, S. W. Page, M. W. Trucksess, M. J. Smith, E. M. Dugan, M. L. Turner, E. Zelazowski, E. M. Sternberg, J. Clin. Invest. **91** (1993) 804, A. Brossi, The Alkaloids (Academic Press) **43** (1993) 19–183, dort S. 136. – Zur Pathophysiologie des Tryptamins: D. D. Mousseau, Metabolic Brain Disease **8** (1993) 1. Vgl. dasselbe bei Dopamin und Malondialdehyd: M. d'Ischia, C. Costantini, G. Prota, Tetrahedron Lett. **34** (1993) 3921.
- [6] G. Büchi, K. E. Matsumoto, H. Nishimura, J. Am. Chem. Soc. **93** (1971) 3299
- [7] R. N. Schut, Chem. Ind. (London) **1960**, 1246
- [8] H.-J. Teuber, Angew. Chem. **77** (1965) 224
- [9] a) H.-J. Teuber, Angew. Chem. **74** (1962) 161; b) H.-J. Teuber, O. Glosauer, U. Hochmuth, Chem. Ber. **97** (1964) 557

- [10] a) L. H. Groves, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.* **1952**, 650; b) Vgl. auch R. A. Abramovitch, I. D. Spenser, *Adv. Heterocycl. Chem. (Academic Press)* **3** (1964) 79
- [11] P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, N. R. McLay, K. Morgan, S. J. Palmer, S. N. Prince, C. D. Reynolds, S. D. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 431; R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, E. McNaghten, ebenda **1983**, 185
- [12] In den geläufigen Fällen führt die Sprengung der den Ringen C und D gemeinsamen Bindung als (reversible) retro-Pictet-Spengler-Reaktion zu einem Immonium-Ion (unter Freisetzung des Indol- α -Kohlenstoff-Atoms; retro-Mannich-Reaktion). Im vorliegenden Fall führt die Stickstoff-Eliminierung zu einem stabileren Produkt. – Zur Formulierung als Fragmentierung des Isogrammin-Systems vgl. P. Magnus, N. L. Sear, Ch. S. Kim, N. Vicker, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 70
- [13] a) L. F. Tietze, J. Wichman, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1063. Unser Versuch bestätigt die Annahme der Autoren, daß deren zu **5** analoges Substitutionsprodukt über die Zwischenstufe eines Tetrahydro- β -carbolins entsteht; b) J. Sandrin, S. P. Hollinshead, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 5636
- [14] H.-J. Teuber, G. Emmerich, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1459
- [15] a) L. J. Dolby, S.-I. Sakai, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 1890; b) E. Winterfeldt, H. Radunz, P. Strehle, *Chem. Ber.* **99** (1966) 3750; c) K. Freter, K. Zeile, *Chem. Comm.* **1967**, 416; d) Eine zu **5** analoge Struktur wird als Diels-Alder-Intermediat postuliert: B. Legseir, J. Henin, G. Massiot, J. Vercautern, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 3573; e) Vgl. auch C. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, G. Dönyei, *The Alkaloids (Academic Press)* **27** (1986) 131; M. Hanaka, ebenda **33** (1988) 143
- [16] a) W. E. Noland, J. E. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 589; b) H.-J. Teuber, G. Schmitt, ebenda **1971**, 4911
- [17] a) Denn auch im Falle des Tryptamins wird mit starken Säuren die Indol- β -Stellung protoniert: A. H. Jackson, A. E. Smith, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5510; R. L. Hinman, J. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 3796; b) Um eine Konkurrenz der β -Stellung zum Indol-Stickstoff auszuschließen, wird dieser gewöhnlich mit Basen deprotoniert: Lit. [2c]. Vgl. auch S. C. Benson, J.-H. Li, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 5285; A. R. Katritzky, H. Lang, X. Lan, *Tetrahedron* **49** (1993) 2829
- [18] a) R. M. Acheson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2630; b) R. V. Jardine, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **41** (1963) 2067; c) Vgl. etwa S. P. Hiremath, R. S. Hosmane, *Adv. Heterocycl. Chem. (Academic Press)* **15** (1973) 277
- [19] Vgl. G. Höfle, P. Heinsteinst, J. Stöckigt, M. H. Zenk, *Planta Medica* **40** (1980) 120; X. Z. Feng, C. Kan, P. Potier, S.-K. Kan, M. Lounasmaa, ebenda **44** (1982) 212; W. Kohl, B. Witte, G. Höfle, *Z. Naturforsch.* **37b** (1982) 1346; M. Lounasmaa, A. Tolvanen, S.-K. Kan, *Heterocycles* **23** (1985) 371
- [20] a) J. Elguero, C. Marzin, M. E. Peek, *Org. Mag. Reson.* **6** (1975) 445; b) K. Nagarajan, M. D. Nair, P. M. Pillai, *Tetrahedron* **23** (1967) 1683; c) Zum N-Acetylindolin vgl. R. P. Ryan, W. G. Lobeck, C. M. Combs, Y.-H. Wu, ebenda **27** (1971) 2315; G. V. Garner, O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1234
- [21] a) L. A. Cohen, J. W. Daly, H. Kny, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 2184; b) M. H. Palmer, P. S. McIntyre, *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 446
- [22] Vgl. jedoch T. A. Crabb, *Annual Rep. on NMR-Spectroscopy (Academic Press)* **13** (1982) 59-210, dort S. 150-152; ebenda **8** (1978) 1-198, dort S. 126; ebenda **6A** (1975) 249-387, dort S. 344.
- [23] C. C. J. Culvenor, N. S. Ham, *Aust. J. Chem.* **27** (1974) 2191-2198 (dort besonders Fig. 2 und Tabelle 1); *Chem. Comm.* 1970, 1242; ebenda 1966, 537
- [24] Die Einschränkung der Rotation geht hier nicht so weit wie etwa im Falle der Einbeziehung der dem Stickstoff benachbarten Methylen-Gruppe in einen separaten Ring (z.B. in den *Aristolochia*-Alkaloiden Peduncularin oder Sorrelin), wo die verbliebene Methylen-Gruppe wieder eine deutliche geminale Kopplung zeigt: R. Kyburz, E. Schöpp, I. R. C. Bick, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 2539; H.-P. Ros, R. Kyburz, N. W. Preston, R. T. Gallagher, I. R. C. Bick, M. Hesse, ebenda **62** (1979) 481
- [25] a) Vgl. etwa lit. [20a], dort s. 417; b) Vgl. auch P. J. Black, M. L. Heffernan, *Aust. J. Chem.* **18** (1965) 353; J. A. Elvidge, R. G. Foster, *J. Chem. Soc.* **1964**, 981, R. J. Abraham, H. J. Bernstein, *Can. J. Chem.* **37** (1959) 1056
- [26] Vgl. Lit. [20b], dort S. 1685
- [27] J. V. Greenhill, *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 299
- [28] H. Kessler, *Angew. Chem.* **82** (1970) 237
- [29] M. G. Reinecke, H. W. Johnson Jr., J. F. Sebastian, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 3817

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Dr. H.-J. Teuber

Institut für Organische Chemie der J. W. Goethe-Universität
Marie-Curie-Str. 11

D-60439 Frankfurt am Main