

JAN THESING¹⁾ und FRIEDRICH HEINRICH FUNK

Beiträge zur Chemie des Indols, XI²⁾

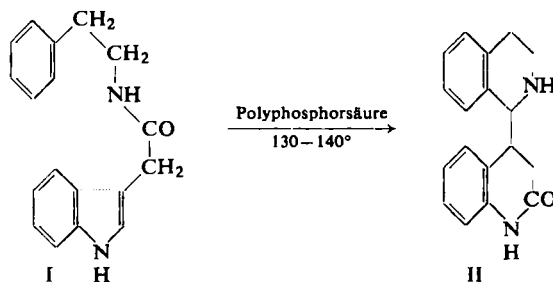
Umwandlung von Heteroauxin-[β -phenyl-äthylamid] in ein
Pyrrocolinderivat mit Polyphosphorsäure³⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 30. April 1958)

Bei der Einwirkung von Polyphosphorsäure auf Heteroauxin-[β -phenyl-äthylamid] (I) entsteht neben 4-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoly(1)]-hydrocarbostyryl (II) das 2-[σ -Amino-phenyl]-benzo(g)-5.6-dihydro-pyrrocolin (VI), dessen Konstitution durch Abbau und Synthese bewiesen wird.

Wir hatten kürzlich bei der Einwirkung von Polyphosphorsäure (PPS) auf Heteroauxin-[β -phenyl-äthylamid] (I) 2 kristallisierte Basen erhalten und die Konstitution einer dieser Verbindungen aufgeklärt⁴⁾. Es handelte sich um das aus I und PPS in maximal 26-proz. Ausbeute gebildete 4-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoly(1)]-hydrocarbostyryl (II), das seine Entstehung einer Ringerweiterung des 3-substituierten Indols zu einem 4-substituierten Chinolin verdankt.



Wir haben nun auch die Konstitution der anderen aus I und PPS erhältlichen Base $C_{18}H_{16}N_2$ vom Schmp. 149–150°, die wir früher nur in 6-proz. Ausbeute bekamen und die nach den Angaben im Versuchsteil in etwa 20-proz. Ausbeute erhalten werden kann, aufgeklärt. Einen ersten Hinweis für diese Konstitutionsaufklärung gab hierbei die Untersuchung der beiden Stickstofffunktionen: Die Base bildet mit halbkonzentrierter Salzsäure in Äthanol nur ein Monohydrochlorid und in benzolischer Lösung nur ein Monopikrat; das eine Stickstoffatom ist also kaum basisch.

¹⁾ Anschrift: E. Merck AG, Darmstadt, Chemisches Hauptlaboratorium.

²⁾ X. Mittel.: J. THESING und P. BINGER, Chem. Ber. **90**, 1419 [1957].

³⁾ Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 8. 10. 1957 auf der GDCh-Hauptversammlung 1957 in Berlin gehaltenen Vortrags dar; vgl. das Referat Angew. Chem. **69**, 727 [1957].

⁴⁾ J. THESING und F. H. FUNK, Chem. Ber. **89**, 2498 [1956].

Der eine Stickstoff, es handelt sich offenbar um den stärker basischen, gehört einer primären aromatischen Aminogruppe an, was durch Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol zu einem roten Azofarbstoff bewiesen werden konnte. Zweifellos ist die nachgewiesene primäre aromatische Aminogruppe in der Base $C_{18}H_{16}N_2$ vom Schmp. 149–150° aus dem bei der Reaktion geöffneten Indolring in I hervorgegangen. Demnach muß der zweite Stickstoff in dieser Base aus dem Säureamid-Stickstoff von I entstanden sein. Weiterhin liegt die Annahme nahe, daß der unter Wasserabspaltung erfolgende Übergang von I in die Base vom Schmp. 149–150° eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung des Phenyl-äthylamids I einschließt. Für eine solche Umwandlung zu einem Isochinolin-System spricht das Ergebnis der Zinkstaubdestillation unserer Base, bei der geringe Mengen 1-Methyl-isochinolin erhalten wurden.

Im scheinbaren Widerspruch zum Vorliegen eines Isochinolinrings in der Base vom Schmp. 149–150° steht die schwache Basizität dieser Verbindung. So läßt sich die Base z. B. aus ihrer phosphorsauren Lösung ausäthern. Dies macht es wahrscheinlich, daß der Stickstoff des Isochinolin-Systems noch in einem anderen nicht mehr basischen heteroaromatischen Ring eingebaut ist. Hierbei schien uns auf Grund von Betrachtungen über den Mechanismus der Öffnung des Indolrings bei der Umwandlung von I das Vorliegen eines an den Isochinolinring in 1.2-Stellung angefügten Pyrrolkerns – also eines Pyrrocolin-Systems – besonders wahrscheinlich.

Tatsächlich erhielten wir eine positive Ehrlich- und eine positive Fichtenspan-Reaktion, was die Anwesenheit eines Pyrrol-, oder eines hier sicher nicht vorliegenden Indolkerns, mit freier α - oder β -Stellung anzeigt. Das Vorliegen eines Pyrrocolins stünde auch im Einklang mit dem Ergebnis der Einwirkung von Methyljodid auf die Base $C_{18}H_{16}N_2$ vom Schmp. 149–150°. Es entsteht hierbei unter Aufnahme von drei Methylgruppen eine Base $C_{21}H_{22}N_2$ vom Schmp. 66–67°. Offenbar ist also hierbei nicht nur an der primären Aminogruppe, sondern auch am Kohlenstoff methyliert worden, wie man es auch schon bei anderen Pyrrocolinen beobachtet hat⁵⁾.

Alle diese Ergebnisse und Überlegungen machen es wahrscheinlich, daß unserer Base die Konstitution eines Pyrrocolins zukommt, was auch mit dem Ergebnis der Zerewitinoff-Bestimmung (1 akt. H)⁶⁾ übereinstimmt und schließlich durch eine eindeutige Synthese bewiesen wurde:

In Anlehnung an Versuche von A. E. Tschitschibabin⁷⁾, der 2-substituierte Pyrrocoline aus α -Halogen-aldehyden oder -ketonen und α -Alkyl-pyridinen dargestellt hat, sind wir hierzu von *o*-Amino-phenacylbromid (III) ausgegangen, das wir mit 1-Methyl-3.4-dihydro-isochinolin (IV)⁸⁾ zum Immoniumsalz V umsetzten. Das Salz V er-

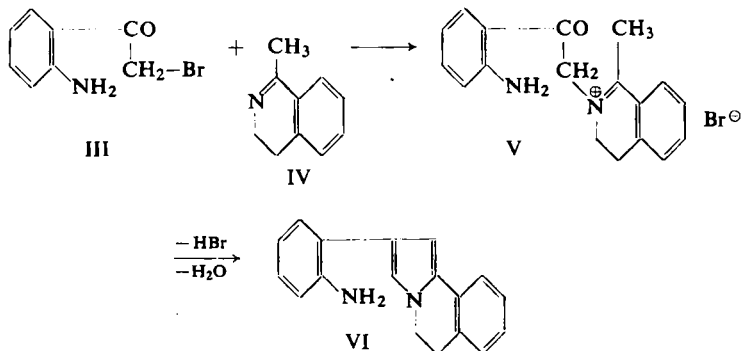
⁵⁾ M. SCHOLTZ, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 1718 [1912]; Arch. Pharmaz. 251, 666 [1913]; E. D. ROSSITER und J. E. SEXTON, J. chem. Soc. [London] 1953, 3654; D. O. HOLLAND und J. H. C. NAYLER, ebenda 1955, 1657.

⁶⁾ Primäre aromatische Amine entwickeln bekanntlich bei der Zerewitinoff-Bestimmung nur die einem akt. H-Atom entsprechende Menge Methan; vgl. H. ROTH u. a. in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl. Bd. 2, S. 328, Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

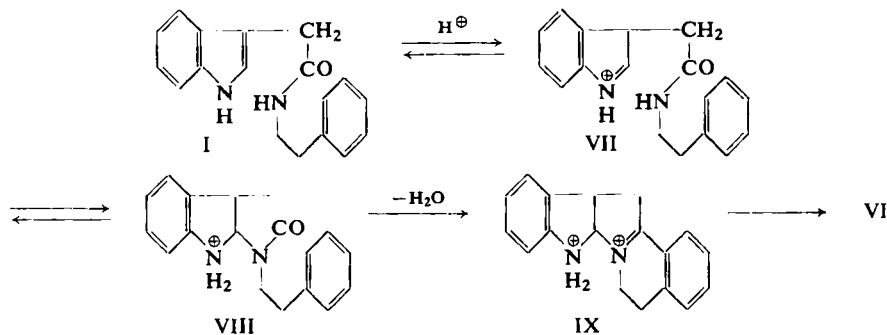
⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1607 [1927]; R. H. SPRAGUE, Amer. Pat. 2622082 (1952), C. A. 47, 3159 [1953], hat nach dem gleichen Verfahren aus Phenacylbromid und 1-Methyl-isochinolin das 2-Phenyl-benzo(g)-pyrrocolin dargestellt.

⁸⁾ Durch die aus der Versuchsbeschreibung ersichtlichen Abänderungen ist es uns gelungen, die von H. R. SNYDER und F. X. WERBER, J. Amer. chem. Soc. 72, 2962 [1950], angegebene Ausbeute an 1-Methyl-3.4-dihydro-isochinolin (IV) von 23% auf maximal 79.6% zu steigern.

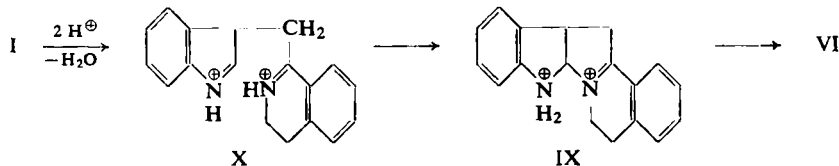
führt bei der Einwirkung von Alkali eine intramolekulare Aldolkondensation unter Pyrrolschluß zum Pyrrocolin VI.



Das so in eindeutiger Weise aufgebaute 2-[*o*-Amino-phenyl]-benzo(*g*)-5,6-dihydropyrrocolin (VI)⁹⁾ erwies sich nun in Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit der aus I und PPS erhältlichen Base vom Schmp. 149–150° identisch, deren Konstitution damit gesichert ist.



Die Bildung des Pyrrocolins VI aus I und PPS läßt sich gut verstehen, wenn man annimmt, daß das im sauren Medium als Indoleninium-Salz VII vorliegende¹⁰⁾ Indol-derivat I sich intramolekular einerseits zum entsprechenden Pyrrolo-indol VIII und andererseits zum entsprechenden Indolo-pyrrocolin IX cyclisiert, aus dem sich unter Ausbildung des heteroaromatischen Pyrrolrings die Base VI bildet.



⁹⁾ Nomenklatur vgl. A. M. PATTERSON und L. T. CAPELL, The Ring Index, Nr. 1659, Reinhold Publishing Corporation, New York 1940.

¹⁰⁾ Über die Verschiebung des Indol-Indolenin-Gleichgewichts auf die Seite des Indoleniniumsalzes im sauren Medium werden wir demnächst ausführlich berichten.

Es ist natürlich auch vorstellbar, daß umgekehrt I zuerst einen Bischler-Napieralski-Ringschluß zu der als Di-Immoniumsalsz verkappten 1,4-Dicarbonylverbindung X erfährt, in der ein neuer Pyrrolring vorgebildet ist, der sich vielleicht über das Indolopyrrocolin IX schließt, das sich zum Pyrrol-Derivat VI stabilisiert.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁾

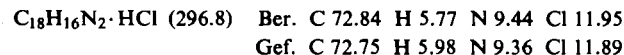
Umsetzung von I mit Polyphosphorsäure zu VI

In einem mit Rührverschuß, Tropftrichter und CaCl_2 -Rohr versehenen Dreihalskolben ließ man zu 30.0 g P_2O_5 unter Rühren 22.5 g 89-proz. Phosphorsäure zutropfen. Nachdem sich der Kolbeninhalt wieder abgekühlt hatte, gab man noch 2.6 g Phosphoroxychlorid tropfenweise zu und rührte das Gemisch 17 Std. bei $75-80^\circ$, wobei es homogen wurde. Nun wurden 5.56 g (0.02 Mol) Indolyl-(3)-acet- $[\beta$ -phenyl-äthylamid]⁴⁾ (I) innerhalb von 20 Min. in die auf 95° Badtemperatur erhitzte PPS eingetragen, die sich unter HCl -Entwicklung zuerst hellbraun, dann ziegelrot färbte. Nachdem weitere 20 Min. lang bei 95° gerührt worden war, gab man nochmals 3.38 g POCl_3 tropfenweise hinzu, wobei sich das zähe Gemisch stark aufblähte, rührte noch 35 Min. bei der gleichen Temperatur und steigerte dann im Verlaufe weiterer 35 Min. auf 138° . Eine halbe Stde. später war das Aufblähen beendet.

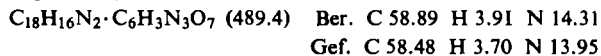
Nach insgesamt $5\frac{1}{2}$ stdg. Rühren bei $135-138^\circ$ zerlegte man das heiße Gemisch mit 400 ccm Wasser und ätherte aus. Als Ätherrückstand verblieben 1.30 g (25 % d. Th. bez. auf VI) einer beim Anreiben mit Methanol kristallisierenden Substanz; Ausb. 0.79 g (15.2 % d. Th.) feiner, schwach gelblicher Nadeln vom Schmp. $147-149^\circ$. Aus Methanol Schmp. $149-150^\circ$, identisch mit der früher⁴⁾ auf dem gleichen Weg erhaltenen Base $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$ vom gleichen Schmp. Die Substanz gibt eine blaue Fichtenspan- und eine grüne Ehrlich-Reaktion.

II kann aus der wäßrigen Phase nach den früher⁴⁾ gemachten Angaben erhalten werden. Bestimmung des aktiven Wasserstoffs von VI nach Tschugaeff-Zerewitinoff in Anisol: Gef. 1.11 (bei 18°), 1.16 (bei 90°) akt. H.

Das *Hydrochlorid von VI* fiel aus einer heißen äthanolischen Lösung der Base mit halbkonz. Salzsäure in langen Nadeln vom Schmp. $233-236^\circ$. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. $226-228^\circ$.

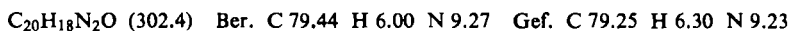


Das *Monopikrat von VI* fiel aus benzolischer Lösung in rotbraunen, derben Kristallen an, die beim Zerreiben gelborange wurden und bei $175-177^\circ$ schmolzen. Aus Äthanol rote Säulen vom Schmp. 179° (Zers.).



Umsetzungen mit der Base vom Schmp. $149-150^\circ$ (VI)

Acetylierung: 0.13 g (0.5 mMol) der Base VI und 1 ccm Acetanhydrid wurden 30 Min. auf 110° erhitzt, nach dem Abkühlen mit 3 ccm Wasser hydrolysiert, das abgeschiedene Öl in 1 ccm Benzol gelöst und mit der gleichen Menge Cyclohexan 80 mg farbloser Blättchen vom Schmp. $161-169^\circ$ ausgefällt. Aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. $171-172^\circ$.



¹⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam-Spektrophotometer SP 500 aufgenommen.

Methylierung: 0.13 g (0.5 mMol) der Base VI wurden in 5 ccm Methyljodid gelöst und nach Zugabe von 0.75 g NaHCO_3 $3\frac{3}{4}$ Std. unter Rückfluß gekocht. Man destillierte das Methyljodid ab, nahm den Rückstand in 5 ccm heißem 80-proz. Äthanol auf und fällte das Reaktionsprodukt durch Zugabe von 10 ccm Wasser harzig aus. Aus wäßrigem Alkohol erhielt man 0.105 g (69.5 % d. Th.) farbloser Blättchen vom Schmp. 65–67°, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel bei 65.5–67° schmolzen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (302.4) Ber. C 83.40 H 7.33 N 9.27 Gef. C 83.45 H 7.22 N 9.10

Zinkstaubdestillation: 1.05 g (4.04 mMol) VI wurden mit 25 g Zinkstaub (p. a. Merck) innig gemischt und in der nach B. WITKOP¹²⁾ aufgebauten Apparatur einer Zinkstaubdestillation unterworfen.

Erst nachdem der elektrische Ofen innerhalb von 42 Min. eine Temperatur von 400° erreicht hatte, destillierten einige Tropfen einer farblosen Flüssigkeit über. Als die Temperatur nach weiteren 10 Min. auf 550° gestiegen war, wurde der Versuch beendet. Das Destillat, das zuletzt eine schwach rotgelbe Farbe hatte, wurde mit 75 ccm absol. Äther aus dem U-Rohr herausgespült. Nach dem Verdampfen des Äthers verblieben 50 mg (4.8 % des Ausgangsproduktes) eines flüssigen, geruchlosen, rötlichen Rückstandes, in dem sich einige wenige Kriställchen befanden, die im Kofler-Apparat unscharf zwischen 118 und 132° (Sintern 105°) schmolzen und nicht weiter untersucht wurden.

Den flüssigen Rückstand nahm man in 6 ccm Äther auf und schüttelte die ätherische Lösung 3 mal mit je 3 ccm 2*n* Essigsäure durch. Die drei essigsauren Auszüge, die bläulich fluoreszierten, wurden mit einem Überschuß wäßriger Pikrinsäure versetzt. Man erhielt so aus dem

1. Auszug: 40 mg eines in dünnen Nadelchen kristallisierenden gelben Pikrates vom Schmp. 217–218°;

2. Auszug: 10 mg eines gleich aussehenden Pikrates, das bei 213–214° schmolz;

3. Auszug: nur Spuren eines erst nach Stehenlassen über Nacht aus der gelborangen Lösung ausgefallenen roten Pikrates. Die aus den beiden ersten Auszügen gewonnenen Pikrate, deren Gemisch keine Schmp.-Depression ergab, wurden zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 226–227°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{C}_7$ (372.3) Ber. C 51.62 H 3.25 N 15.05 Gef. C 51.17 H 3.21 N 15.19

Das Pikrat zeigte mit authent. 1-Methyl-isochinolin-pikrat¹³⁾ vom Schmp. 226–227° keine Schmp.-Erniedrigung.

Aus dem Destillationsrohr konnten neben Schmierem etwa 60 % der eingesetzten Base VI unverändert zurückgewonnen werden.

Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol: 0.13 g (0.5 mMol) der Base VI wurden in 10 ccm heißem Äthanol gelöst, die heiße Lösung mit 2 ccm halbkonz. Salzsäure versetzt, auf 2° abgekühlt und auf einmal 35 mg NaNO_2 (0.5 mMol) in 1 ccm Wasser zugegeben, wobei sofort eine dunkelbraune Färbung auftrat. Füge man diese Lösung zur Lösung von 72 mg (0.5 mMol) β -Naphthol in 10 ccm 2*n* NaOH, so fiel augenblicklich ein roter, amorpher Azofarbstoff aus, der nicht weiter untersucht wurde; Ausb. 0.20 g.

Hydrierungsversuch mit PtO_2 : Eine methanol. Lösung der Base VI nahm bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck innerhalb 24 Std. bei Anwesenheit von vorhydriertem Platin keinen Wasserstoff auf; VI wurde unverändert zurückgewonnen.

¹²⁾ Liebigs Ann. Chem. **554**, 122 [1943].

¹³⁾ E. SPÄTH, F. BERGER und W. KUNTARA, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 137 [1930].

1-Methyl-3.4-dihydro-isochinolin (IV)

Man stellte sich aus 150 g P_2O_5 und 115 g 89-proz. Phosphorsäure nach den früher gemachten Angaben⁴⁾ Polyphosphorsäure her und trug im Verlaufe von 30 Min. 60 g (0.368 Mol) *N-Acetyl- β -phenyläthylamin*¹³⁾ in die auf 130° (Ölbadtemperatur) erhitzte PPS unter Rühren portionsweise ein. Während der nächsten 30 Min. steigerte man die Badtemperatur auf 200° und rührte 3 Stdn. bei dieser Temperatur. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 140° mit 500 ccm Wasser vorsichtig zerlegt. In die abgekühlte phosphorsaure Lösung ließ man unter Rühren und Kühlen durch eingetragenes Eis bis zur ammoniakalischen Reaktion etwa 3 l verd. Ammoniaklösung einlaufen. Nach Zugabe von 200 ccm verd. Natronlauge, nahm man die Base, die sich zum größten Teil auf der wäbr. Schicht abgeschieden hatte, in 1 l Äther auf und schüttelte die alkalische Lösung noch 3 mal mit je 750 ccm Äther durch. Als Ätherrückstand erhielt man 49.0 g (92% d. Th.) Rohbase, aus der durch Vak.-Destillation 42.5 g (79.6 % d. Th.) reines *1-Methyl-3.4-dihydro-isochinolin* vom Sdp.₁₂ 112–116° gewonnen wurden.

N-[o-Amino-phenacyl]-1-methyl-3.4-dihydro-isochinoliniumbromid (V)

a) *In absol. Äthanol*: Zur Lösung von 1.07 g (5 mMol) *o-Amino-phenacylbromid (III)*¹⁴⁾ in 2 ccm absol. Äthanol gab man auf einmal 0.725 g (5 mMol) *1-Methyl-3.4-dihydro-isochinolin (IV)*, wobei sie sich sofort dunkelrot färbte. Man erhitzte 5 Min. auf 60°, bewahrte über Nacht auf und filtrierte dann 0.85 g (51 % d. Th.) grober, rotbrauner Kristalle vom Schmp. 200–201° ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren erhielt man aus absol. Äthanol hellgelbe, derbe Säulen vom konst. Schmp. 206–207°.

$C_{18}H_{19}N_2OBr$ (359.3) Ber. C 60.17 H 5.33 N 7.80 Br 22.24

Gef. C 60.20 H 5.29 N 7.57 Br 22.59

b) *Ohne Lösungsmittel* erhielt man die gleiche Substanz durch Vermischen von je 2.06 mMol *III* (0.44 g) und *IV* (0.30 g). Das Gemisch wurde unter starker Erwärmung dunkelrot und erstarrte dann zu einer rotbraunen, glasartigen Masse. Durch Anreiben mit wenig absol. Alkohol erhielt man 0.34 g (46 % d. Th.) an *V* vom Schmp. 201–202°.

2-[o-Amino-phenyl]-benzo(g)-5.6-dihydro-pyrrocolin (VI)

0.75 g (2.09 mMol) des *Bromids V* wurden 30 Min. bei 70° in 15 ccm 0.6 *m* Na_2CO_3 -Lösung digeriert, wobei sich das gelbe Salz zunächst in eine schmierige Masse verwandelte, die langsam verblaßte und schließlich durchkristallisierte. Nach dem Absaugen und Trocknen erhielt man 0.54 g (100 % d. Th.) *VI* vom Schmp. 143–145° (Sintern ab 140°). Aus Äthanol erhielt man lange, schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 149–150°, die im Gemisch mit der aus *I* und PPS erhaltenen Base vom gleichen Schmp. keine Schmp.-Erniedrigung gaben. Außerdem erwiesen sich die in Kaliumbromid aufgenommenen IR-Spektren der beiden auf verschiedenen Wegen gewonnenen Präparate von *VI* identisch.

$C_{18}H_{16}N_2$ (260.3) Ber. C 83.05 H 6.20 N 10.76 Gef. C 82.93 H 6.33 N 10.87

UV-Absorptionsspektrum (in Methanol): $\lambda_{max} = 309.6 \mu$ ($\log \epsilon_{max} = 4.29$).

14) P. RUGGLI und H. REICHWEIN, *Helv. chim. Acta* **20**, 916 [1937].