

Günter Domschke, Gerhard Heller und Ursula Natzeck

Über die Einwirkung von Enaminen auf Chinone, VII¹⁾

Darstellung von substituierten 5-Amino-indolen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden

(Eingegangen am 6. September 1965)

Aus *p*-Benzochinon-bis-dimethylsulfamoylimin (**1**) und Enaminen bilden sich substituierte 5-Dimethylsulfamoylamino-2-piperidino(morpholino)-2.3-dihydro-indole (**2**), aus denen sich das Amin in 2-Stellung leicht eliminieren läßt. **1** reagiert ebenfalls mit dem Enolat des Acetessigaldehyds in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid zu 5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-3-acetyl-indol (**3f**). Die Schutzgruppe in 1-Stellung am Indolring ist generell leicht abspaltbar, in 5-Stellung gelang die Spaltung noch nicht.

Nach Adams und Mitarbb.²⁾ addieren *N,N'*-disubstituierte *p*-Benzochinondiimine aktive Methylenverbindungen zu Monoadditionsprodukten, die bei geeigneten Substituenten zu Indolen cyclisiert werden können.

Die Reste am Stickstoff besitzen in diesen Fällen die Funktion von Schutzgruppen und sollen sich nach der Reaktion leicht abspalten lassen. Nach Untersuchungen von Adams und Samuels³⁾ sind die Dimethylsulfamoylamino-Verbindungen besonders leicht und in guten Ausbeuten zu spalten.

Auch Enamine reagieren nach Kuehne⁴⁾ mit Chinondiiminen in relativ geringen Ausbeuten zu substituierten Indolen. Diese Reaktion ist als Variante der Nenitzescu-schen Indolsynthese⁵⁾ bzw. unserer Benzofuransynthese⁶⁾ zu verstehen.

Die von Kuehne nicht weiter bearbeitete Reaktion interessierte uns vor allem in bezug auf ihre Leistungsfähigkeit zur Darstellung von substituierten 5-Amino- und 5-Hydroxy-indolen. *p*-Benzochinon-bis-dimethylsulfamoylimin (**1**) reagiert mit Enaminen in Chloroform in exothermer Reaktion zunächst unter Dunkelfärbung. Nach kurzer Zeit hellt sich die Lösung wieder auf, und es scheiden sich wechselnde Mengen von *N,N'*-Bis-dimethylsulfamoyl-*p*-phenylendiamin als einfaches Reduktionsprodukt ab. Die Chloroformlösung enthält das Additionsprodukt **2**, das in den meisten Fällen nur schwer kristallisiert und daher am besten ungereinigt in das zugehörige Indol **3** übergeführt wird.

¹⁾ VI. Mittel.: G. Domschke, Chem. Ber. **99**, 934 (1966), vorstehend.

²⁾ Vgl. zusammenfassende Arbeit: R. Adams und W. Reifschneider, Bull. Soc. chim. France **1958**, 23.

³⁾ R. Adams und W. P. Samuels jr., J. Amer. chem. Soc. **77**, 5375 (1955).

⁴⁾ M. E. Kuehne, J. Amer. chem. Soc. **84**, 837 (1962).

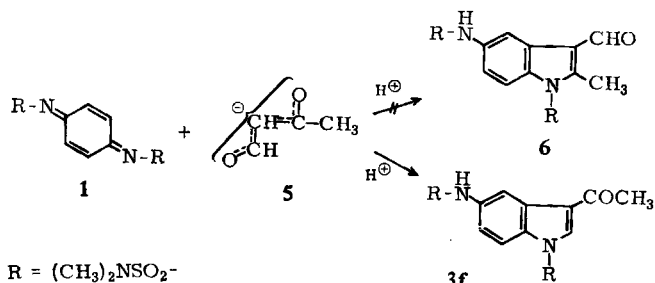
⁵⁾ C. D. Nenitzescu, Bull. Soc. chim. România **11**, 37 (1929); vgl. auch G. Domschke und H. Fürst, Chem. Ber. **92**, 3244 (1959).

⁶⁾ G. Domschke, Habilitationsschrift, Techn. Univ. Dresden 1965; vgl. auch G. Domschke, J. prakt. Chem., im Druck.

gruppe als gesichert, da die für Aldehyde typischen CH-Valenzschwingungen im Gebiet von 2720/cm und 2820/cm fehlen. Die Bildung von **6** konnte nicht beobachtet werden.

Der Acetessigaldehyd kann aus seinem in Dioxan suspendierten Natriumenolat mit einem Unterschub an Säure in Freiheit gesetzt werden, noch vorhandenes Enolat dient als Katalysator für die folgende *Michael-Addition*.

In geeigneten Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid oder besser Dimethylsulf-oxid kann man das Enolat direkt mit **1** in guten Ausbeuten umsetzen.



Für die Spaltung von Sulfonamiden steht eine Reihe bekannter Verfahren zur Verfügung. Trotz intensiver Bemühungen gelang es jedoch lediglich, die 1-ständige Dimethylsulfamoyl-Gruppe abzuspalten.

Beim Erhitzen mit konstant siedender Salzsäure erhält man meist auch nach längerer Einwirkungsdauer nur geringen Umsatz, aus der Reaktionslösung läßt sich kein einheitliches Reaktionsprodukt isolieren. Bei Zusatz von Eisessig entstehen bald tiefrot gefärbte Lösungen, aus denen mit wechselnden Ausbeuten die 1-unsubstituierten Indole **4** gewonnen werden können. Im Bombenrohr tritt bei den gleichen Umsetzungen quantitative Zersetzung zu dunkelbraunen teerartigen Produkten ein.

Die 1-unsubstituierten Indole **4** sind ebenfalls mit 30-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig in Gegenwart von etwas Phenol bei ca. 50° erhältlich, bei Raumtemp. ist das Ergebnis nur im Falle des 5-Dimethylsulfamoylamino-3-acetyl-indols (**4f**) befriedigend.

Generell anwendbar ist die Spaltung der Sulfonamide mit Natrium in flüssigem Ammoniak, während die gleiche Umsetzung in Alkoholen (Isobutylalkohol) nicht zum Ziele führt. In keinem der angeführten Fälle konnte jedoch eine Spaltung in 5-Stellung beobachtet werden.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boëtius bestimmt und sind korrigiert. Die Analysen wurden in der Analytischen Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden unter Leitung von Herrn Dipl.-Chem. G. Vetter ausgeführt. Für Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. R. Gluch.

Substituierte 5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-indole (**3a–e**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 3.2 g (10 mMol) **1**⁷⁾ in 100 ccm Chloroform wird unter Umschwenken mit 10 mMol *Enamin* in 30 ccm Chloroform versetzt. Die Lösung färbt sich sofort dunkel, hellt sich aber nach kurzer Zeit wieder auf. Nach Stehenlassen über

⁷⁾ R. Adams und P. R. Shafer, J. Amer. chem. Soc. **75**, 667 (1953).

Nacht saugt man vom ausgefallenen *N,N'*-Bis-dimethylsulfamoyl-*p*-phenylendiamin ab und vertreibt das Lösungsmittel auf dem Wasserbade, zuletzt i. Vak. Die zurückbleibende braune Masse wird mit 30 ccm 5-proz. wäbr. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Durch Zusatz von etwas Äthanol läßt sich die Reaktionszeit verkürzen. Beim Abkühlen der Reaktionsmischung wird der Rückstand fest. Man dekantiert und wäscht das Indol-Derivat mit Wasser säurefrei. Anschließend wird evtl. unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-3-methyl-indol (3a): Mit 1.25 g (10 mMol) *l*-Piperidino-propen-(1). Ausb. 2.6 g (72%), Schmp. 167° (Äthanol).

$C_{13}H_{20}N_4O_4S_2$ (360.5) Ber. C 43.31 H 5.59 N 15.54 S 17.79
Gef. C 43.34 H 5.87 N 15.71 S 17.58

5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-3-äthyl-indol (3b): Mit 1.4 g (10 mMol) *l*-Piperidino-buten-(1). Ausb. 2.8 g (75%), Schmp. 130° (Äthanol).

$C_{14}H_{22}N_4O_4S_2$ (374.5) Ber. C 44.90 H 5.92 N 14.96 S 17.13
Gef. C 44.99 H 6.16 N 15.29 S 16.67

5-Dimethylsulfamoylamino-2-piperidino-1-dimethylsulfamoyl-3-äthyl-2.3-dihydro-indol (2b): Aus 3.2 g (10 mMol) **1** und 1.4 g (10 mMol) *l*-Piperidino-buten-(1) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift. Statt das als braune klebrige Massen anfallende Reaktionsprodukt mit wäbr. Salzsäure zu hydrolysieren, nimmt man mit wenig heißem Äthanol auf und läßt zur Kristallisation stehen. Nach ca. einer Woche scheiden sich farblose Kristalle aus, die nochmals aus wenig Äthanol umkristallisiert werden. Die Mutterlaugen können mit verd. Salzsäure direkt zu **3b** weiterverarbeitet werden. Schmp. 128° (Äthanol).

$C_{19}H_{33}N_5O_4S_2$ (459.6) Ber. C 49.65 H 7.24 N 15.24
Gef. C 49.74 H 7.25 N 15.17
Mol.-Gew. 436 (isotherme Dest. in Chloroform)

5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-2.3-trimethylen-indol (3c): Mit 1.53 g (10 mMol) *l*-Morpholino-cyclopenten. Ausb. 2.1 g (54%), Schmp. 164° (Isopropylalkohol).

$C_{15}H_{22}N_4O_4S_2$ (386.5) Ber. C 46.61 H 5.74 N 14.50 S 16.59
Gef. C 46.84 H 5.77 N 14.29 S 16.55

5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-2.3-tetramethylen-indol (3d): 1.7 g (10 mMol) *l*-Morpholino-cyclohexen liefern 2.8 g (70%) **3d**, Schmp. 173° (Äthanol/Wasser 1:3).

$C_{16}H_{24}N_4O_4S_2$ (400.5) Ber. C 47.98 H 6.04 N 13.99 S 16.01
Gef. C 48.16 H 6.36 N 13.64 S 15.77

5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-2.3-pentamethylen-indol (3e): Mit 1.8 g (10 mMol) *l*-Morpholino-cyclohepten. Ausb. 2.1 g (51%), Schmp. 155° (Äthanol/Wasser 1:4).

$C_{17}H_{26}N_4O_4S_2$ (414.6) Ber. C 49.25 H 6.32 N 13.51 S 15.47
Gef. C 49.20 H 6.73 N 13.24 S 15.57

5-Dimethylsulfamoylamino-1-dimethylsulfamoyl-3-acetyl-indol (3f): Eine erwärmte Lösung von 3.2 g (10 mMol) **1** in 100 ccm Dimethylsulfoxid wird mit einer Lösung von 3.3 g (30 mMol) Natriumenolat des Acetessigaldehyds (**5**) in 150 ccm Dimethylsulfoxid versetzt. Die Mischung färbt sich sofort dunkelrot und wird schließlich braun. Nach Stehenlassen über Nacht gießt man in 1.5 l Wasser, läßt weitere 48 Stdn. stehen, saugt dann ab, wäscht mit Wasser. Ausb. 3.2 g (83%), Schmp. 178° (Äthanol).

$C_{14}H_{20}N_4O_5S_2$ (388.5) Ber. C 43.28 H 5.19 N 14.42 S 16.51
Gef. C 43.19 H 5.35 N 14.65 S 16.33
Mol.-Gew. 384 (isotherme Dest. in Aceton)

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 267° (Äthanol).

Substituierte 5-Dimethylsulfamoylamino-indole (4a–e)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von 3.0 mMol der Verbindungen **3a–e** in 200 ccm flüssigem *Ammoniak* wird ohne zusätzliche Außenkühlung nach und nach mit kleinen *Natriumstücken* versetzt. Die Lösung färbt sich anfangs nur in der unmittelbaren Umgebung des Natriums tiefblau. Die Reaktion ist beendet, wenn bei weiterer Natriumzugabe die ganze Lösung eine blaue Farbe annimmt und diese etwa 10 Min. bestehen bleibt. Entsprechend der verbrauchten Natriummenge wird anschließend mit etwas mehr als der ber. Menge Ammoniumchlorid versetzt. Man läßt das *Ammoniak* über Nacht verdampfen, erhitzt den Rückstand zweimal mit je 150 ccm Toluol, löst das verbleibende Festprodukt in Wasser und äthert dieses noch mehrmals aus. Die Extrakte werden abgedampft und der Rückstand umkristallisiert.

5-Dimethylsulfamoylamino-3-methyl-indol (4a): Aus 1.08 g (3.0 mMol) **3a**. Ausb. 0.6 g (80%), Schmp. 133° (Toluol).

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$ (253.3) Ber. C 52.16 H 5.97 N 16.60 S 12.65
Gef. C 51.92 H 6.35 N 16.84 S 12.86

5-Dimethylsulfamoylamino-3-äthyl-indol (4b): Aus 1.12 g (3.0 mMol) **3b**. Ausb. 0.65 g (81%), Schmp. 108° (Äthanol).

$C_{12}H_{17}N_3O_2S$ (267.4) Ber. C 53.90 H 6.40 N 15.72 S 11.99
Gef. C 53.53 H 6.60 N 15.97 S 12.01

5-Dimethylsulfamoylamino-2.3-trimethylen-indol (4c): Aus 1.16 g (3.0 mMol) **3c**. Ausb. 0.5 g (60%), Schmp. 202° (Toluol).

$C_{13}H_{17}N_3O_2S$ (279.4) Ber. C 55.88 H 6.14 N 15.04 S 11.47
Gef. C 56.24 H 6.61 N 15.06 S 11.46

5-Dimethylsulfamoylamino-2.3-tetramethylen-indol (4d): Aus 1.2 g (3.0 mMol) **3d**. Ausb. 0.65 g (74%), Schmp. 175° (Toluol).

$C_{14}H_{19}N_3O_2S$ (293.4) Ber. C 57.31 H 6.53 N 14.32 S 10.93
Gef. C 57.64 H 6.63 N 14.57 S 10.88

5-Dimethylsulfamoylamino-2.3-pentamethylen-indol (4e): Aus 1.25 g (3.0 mMol) **3e**. Ausb. 0.6 g (65%), Schmp. 175° (Toluol).

$C_{15}H_{21}N_3O_2S$ (307.4) Ber. C 58.60 H 6.89 N 13.67 S 10.43
Gef. C 58.57 H 6.94 N 13.55 S 10.25

5-Dimethylsulfamoylamino-3-acetyl-indol (4f): Man läßt eine Lösung von 1.16 g (3.0 mMol) **3f** und 2 g Phenol in 20 ccm 30-proz. *Bromwasserstoffsäure* in Eisessig 7 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Die dunkelbraune Mischung wird in 200 ccm trockenen Äther gegossen, mit verd. Natronlauge vorsichtig alkalisch gemacht und der Äther abgetrennt. Die wäbr.-alkalische Lösung wird noch einige Male mit Äther ausgeschüttelt, dann dampft man die vereinigten Extrakte unter Stickstoff ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 0.4 g (47%), Schmp. 171° (Äthanol).

$C_{12}H_{15}N_3O_3S$ (281.3) Ber. S 11.40 Gef. S 11.26 [430/65]