

Peter Rosenmund und Wolfgang H. Haase

Beiträge zur Chemie des Indols, I

Eine neuartige Indolsynthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 18. Dezember 1965)

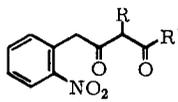


Aus 2-Nitro-phenylacetylchlorid und den Morpholin-enaminen des Cyclohexanons, Cyclopentanons und des Acetophenons werden 1.3-Diketone (1) erhalten, welche nach Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe innermolekular zu Indolen (2) und teilweise zu Azepinen (3) cyclisieren.



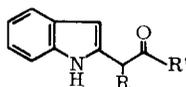
Die Reissertsche Indolsynthese¹⁾ — Reduktion von 2-Nitro-phenylbrenztraubensäure zu Indol-carbonsäure-(2) — könnte man naheliegenderweise so umformen, daß anstelle des Carboxylrestes, welcher meistens entfernt wird, ein variierbarer Rest R die Position 2 des gebildeten Indols einnimmt. Hierdurch würden neuartige Indol-derivate zugänglich, die anders nicht oder nur auf umständlichem Wege erhalten werden könnten. In dieser Arbeit berichten wir über erste Versuche zu diesem Ziel.

Nach Hünig²⁾ lassen sich Enamine von Ketonen in guter Ausbeute mit Säurechloriden zu Acyl-enaminen umsetzen, die weiter zu 1.3-Diketonen verseift werden können. Geht man von 2-Nitro-phenylacetylchlorid aus, so gelangt man zu 1.3-Diketonen 1.



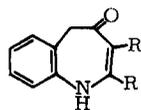
1a - c

a: $R+R' = -[CH_2]_4-$



2a - c

b: $R+R' = -[CH_2]_3-$



3a - c

c: $R = H, R' = C_6H_5$

Die Verbindungen 1a — c können bei der Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe und nachfolgendem Wasseraustritt theoretisch zwei verschiedene Produkte bilden.

¹⁾ A. Reissert, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 1036 (1897).

²⁾ S. Hünig, E. Benzing und E. Lücke, Chem. Ber. 90, 2833 (1957).

1. Der Wasseraustritt erfolgt mit der β -ständigen Carbonylgruppe zu Indolen der Formel 2.

2. Die Kondensation erfolgt mit der δ -ständigen Carbonylgruppe, wobei ein 7-gliedriger heterocyclischer Ring vom Typ des Benzazepins 3 entsteht.

Entsprechend der Ringbildungstendenz beider Systeme ist eine Bevorzugung der Indolbildung zu erwarten.

Zur Darstellung des sehr empfindlichen 2-Nitro-phenylacetylchlorids werden im Versuchsteil nähere Angaben gemacht.

Die Diketone **1a** und **1c** sind gelbliche, kristalline Verbindungen und bilden kristalline, graugrüne Kupferkomplexe. **1b** ließ sich nicht kristallisieren, der Kupferkomplex ist amorph. Alle hergestellten Diketone liefern die Fe^{III} -Salz-Reaktion, sind aber in Alkalien nicht merklich löslich.

Das IR-Spektrum von **1a** zeigt im Bereich von 1560–1620/cm eine stark verbreiterte, ins Langwellige verschobene Carbonylabsorption, welche auf die konjugierte Chelation des Diketons zurückzuführen ist³⁾. Damit in Übereinstimmung befindet sich das NMR-Spektrum von **1a**. Es zeigt das Singulett zweier Benzylprotonen im Bereich 6.65 τ , 8 aliphatische Protonen (8.3–9.2 τ) sowie vier aromatische Protonen im Bereich 2.6–3.6 τ . Ein einzelnes Proton zwischen den beiden Carbonylgruppen fehlt, demnach ist die Substanz zum größten Teil enolisiert.

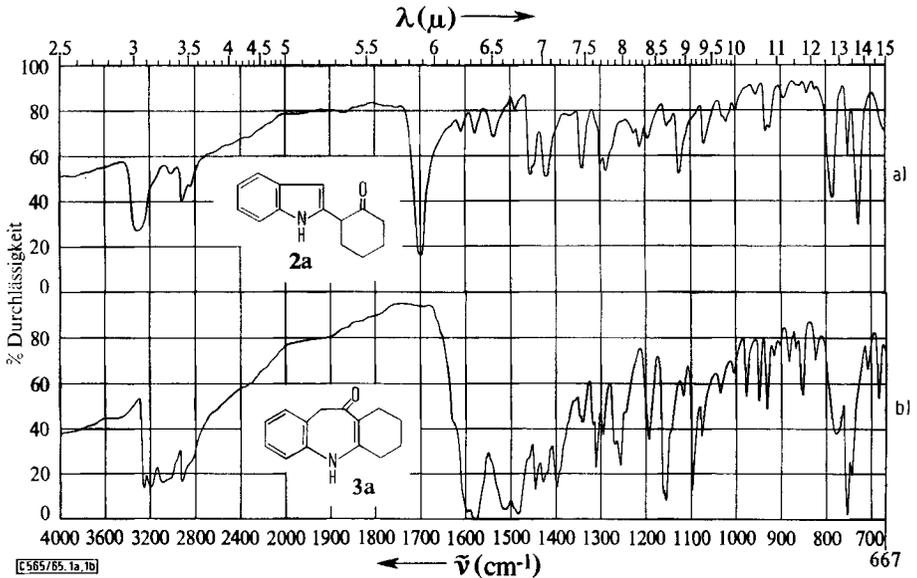
Die Reduktion des Diketons ist sowohl mit Pd-Kohle als auch mit wasserfreiem SnCl_2/HCl in Äther möglich. Die Ergebnisse sind gleich (es werden 3 Moläquvv. H_2 bzw. 3 Moläquvv. SnCl_2 verbraucht), doch ist die SnCl_2 -Reduktion etwas einfacher zu handhaben. Dünnschichtchromatographisch waren unter den Reduktionsprodukten verschiedene zimaldehydpositive Substanzen festzustellen. Der Hauptfleck (R_F 0.4)^{*)} stellt die Indolkomponente dar, ein Fleck (R_F 0.15)^{*)} die Azepinkomponente. Diese wurde nur im Fall **3a** isoliert, die Ausbeute an Azepinderivat bei der Reduktion von **1b** und **1c** erwies sich als so gering, daß eine Darstellung nicht lohnte. Die Trennung von **2a** und **3a** kann somit sehr gut chromatographisch bewerkstelligt werden, außerdem besitzen beide Komponenten unterschiedliche Löslichkeit in Äthanol und Chloroform. **2a** und **3a** entstehen etwa im Verhältnis 7:1.

Das Indolderivat besitzt aufgrund seiner Struktur **2** eine isolierte Ketonfunktion, die sowohl chemisch (Oxim, Reduktion zum Alkohol mit Natriumborhydrid) als auch IR-spektroskopisch durch eine scharfe Carbonylbande bei 1700/cm nachgewiesen wird. Alle drei dargestellten Indolderivate sind farblose, kristalline Verbindungen von begrenzter Stabilität. Sie färben sich in festem Zustand, schneller in Lösung, rot, die Berührung mit Luftsauerstoff fördert diese Erscheinung.

*) Kieselgel HF, „Merck“, Chloroform.

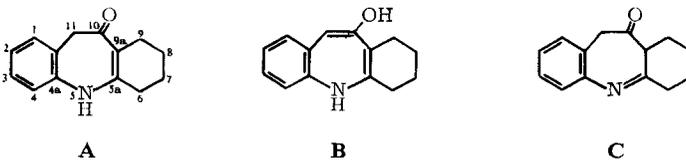
3) L. J. Bellamy, Ultrarot Spektroskopie und chemische Konstitution, S. 113, Dr. D. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1955.

Die angenommene Struktur der Indole wird wieder durch das NMR-Spektrum von **2a** bewiesen. Es läßt ein NH-Signal bei -11.6τ , 4 aromatische Protonen im Bereich von $2.4-3.1 \tau$, ein Singulett bei 3.75τ für das Indol-3-H, ein aufgespaltenes Signal für das Proton in 2'-Stellung des Cyclohexanringes sowie 8 Protonen des Cyclohexanringes im Bereich von $7.5-8.6 \tau$ erkennen.



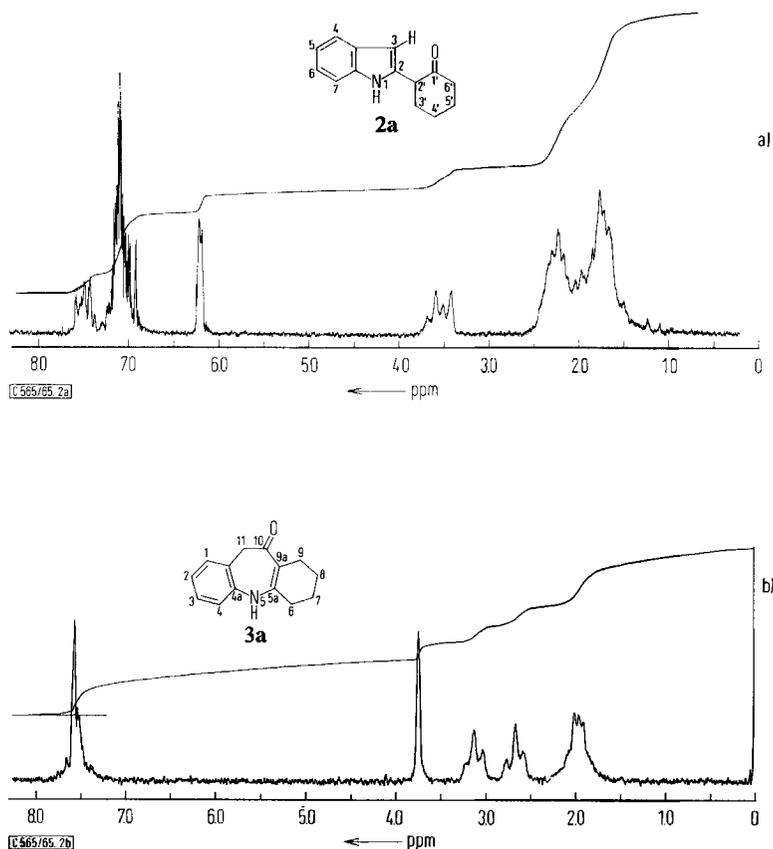
Abbild. 1. IR-Spektren a) von **2a** und b) von **3a** (KBr-Preßling)

3a besitzt ein ganz anderes NMR-Spektrum. Neben dem Signal für 4 aromatische Protonen im Bereich von $2.3-2.7 \tau$ tritt das Singulett der beiden Benzylprotonen an fast der gleichen Stelle auf wie bei dem 1,3-Diketon **1a** (6.25τ). Die Signale je zweier Protonen in Stellung 9 und 6 ($6.8-7.0$ und $7.2-7.55 \tau$) sowie von 4 Protonen der Stellungen 7 und 8 ($7.8-8.3 \tau$) sind im aliphatischen Teil zu sehen. Das NMR-Spektrum gestattet auch, zwischen den drei möglichen Strukturen von **3a** zu unterscheiden:



Die pseudoaromatische Struktur **B** sowie **C** ist mit dem Befund der Spektren nicht vereinbar. Nur **A** mit der zum Aromaten konjugierten vinylogenen Säureamidstruktur

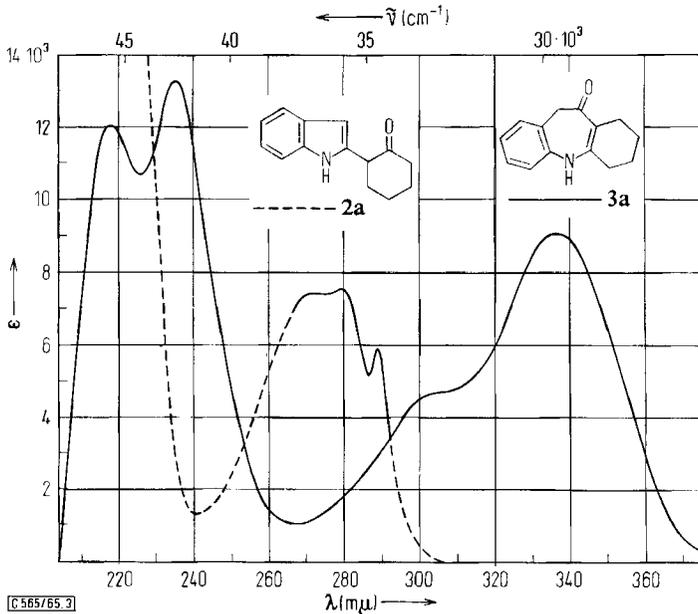
erfüllt die Beobachtungen und erklärt zugleich die verhältnismäßig langwellige UV-Absorption (Max. bei 335 m μ). Das IR-Spektrum von **3a** läßt, ähnlich wie das 1.3-Diketon **1a**, eine stark verbreiterte, ins Langwellige verschobene Carbonylabsorption erkennen, zurückzuführen auf das vinyloge Säureamidssystem.



Abbild. 2. NMR-Spektren a) von **2a**, aufgenommen in CDCl_3 , und b) von **3a**, aufgenommen in Trifluoressigsäure. Erläuterungen im Text

Das UV-Spektrum von **2a** endlich zeigt den normalen, für Indole charakteristischen Verlauf mit den Maxima 220, 273, 281, 289 m μ .

Die Reindarstellung der gebildeten Indole bereitet keine Schwierigkeiten, so daß die Reduktion der aus 2-Nitro-phenylacetylchlorid und Enaminen zugänglichen 1.3-Diketone zur Indoldarstellung empfohlen werden kann. Die hierbei entstehenden Indolderivate tragen in β -Position der 2-ständigen Seitenkette eine Carbonylgruppe, die Ausgangspunkt verschiedenartiger Umsetzungen sein kann, worüber wir in einer folgenden Mitteilung berichten werden.



Abbild. 3. UV-Spektren von **2a** und **3a**, jeweils in Methanol, $2 \cdot 10^{-5}$ Mol/l

Bei Durchsicht der Literatur fanden wir eine prinzipiell ähnliche Indolsynthese realisiert. *Giuliano* und Mitarb.⁴⁾ setzten das nicht isolierte 2-Nitro-phenylacetylchlorid mit Na-Acetessigester um und gelangten auf relativ umständlichem und mehrere Produkte lieferndem Weg zur Indolyl-(2)-essigsäure.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

2-Nitro-phenylacetylchlorid, beschrieben von *Pschorr* und Mitarb.⁵⁾, ist unseres Wissens noch nicht rein dargestellt worden. Eigene Versuche zur Darstellung dieser sehr empfindlichen Verbindung in größerem Maßstabe scheiterten. Beim Stehenlassen der kristallinen, bei ca. 105° schmelzenden Substanz an feuchter und trockener Luft veränderte sich diese in nicht bekannter Weise.

Es erschien daher zweckmäßig, das Säurechlorid in Lösung zu bereiten und diese sogleich auf das Enamin einwirken zu lassen. Da hierbei keine Reinigung des Chlorids erfolgen konnte, war bei Auswahl der Methoden darauf zu achten, daß möglichst wenig oder gar keine Fremdstoffen, wie Chlorierungsmittel im Überschuß oder deren Reaktionsprodukte, neben dem Säurechlorid vorhanden waren. Die Einwirkung von POCl_3 auf das Na-Salz einer

⁴⁾ *R. Giuliano* und *M. L. Stein*, *Ann. Chimica* **48**, 1284 (1958).

⁵⁾ *R. Pschorr* und *G. Hoppe*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **43**, 2547 (1910).

Säure liefert zwar theoretisch Säurechlorid und filtrierbare Na-Salze als einzige Reaktionsprodukte. Wir konnten jedoch stets beträchtliche Mengen des bei 127° schmelzenden Anhydrids der 2-Nitro-phenylelessigsäure nachweisen und isolieren, wodurch die Ausbeute an Acyl-enamin naturgemäß stark litt.

Am besten bewährt hat sich bei uns folgendes einfache Verfahren:

1) 2-[2-Nitro-phenylacetyl]-cyclohexanon-(1) (**1a**): Zur Suspension von 0.11 Mol (20 g) 2-Nitro-phenylelessigsäure in 100 ccm absol. Chloroform gibt man 0.11 Mol (13 g = 8.2 ccm) Thionylchlorid sowie 20 Tropfen Dimethylformamid⁶⁾ und erwärmt das Gemisch im Wasserbad auf 35–40°, bis die Gasentwicklung beendet ist und sich eine klare Lösung gebildet hat. Die Reaktion wird am besten in einer mit Calciumchloridröhrchen verschlossenen Gaswaschflasche ausgeführt. Die gelösten Gase werden dann durch Durchleiten von über KOH und Schwefelsäure getrockneter Luft entfernt, bis das Flüssigkeitsvol. auf ca. 70 ccm eingeengt ist. Das mit absol. Chloroform wiederum auf 100 ccm aufgefüllte Säurechloridgemisch wird zu einer mit Eiswasser gekühlten Lösung von 0.1 Mol (16.7 g) 1-Morpholino-cyclohexen-(1)⁷⁾ und 0.15 Mol (23 ccm) wasserfreiem Triäthylamin in 100 ccm absol. Chloroform langsam und unter Umrühren eingetroppt. Nach mindestens einstdg. Halten bei Raumtemp. wird das Chloroform möglichst vollständig i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 40 ccm Salzsäure (1 : 1) versetzt. Nach öfterem Umschütteln läßt man über Nacht stehen. Am nächsten Morgen wird mit ca. 200 ccm Chloroform in mehreren Anteilen ausgeschüttelt und die organische Phase mit Chloroform über eine Kieselsäule (35 × 400 mm) gewaschen. Das gewünschte Reaktionsprodukt zeigt sich auf der Säule mit hell- bis kräftigbrauner Farbe. Vom Beginn des Auftragens der Substanz bis kurz vor Austritt des nachfolgenden rotbraunen Ringes werden etwa 1–1.5 l Chloroform benötigt. Nach dem Abdampfen hinterbleibt ein braunes, sirupöses Öl, das bald kristallisiert. Umlösen aus Äthanol ergibt hellgelbe, derbe Kristalle vom Schmp. 93–94°. Ausb. 20.6 g (79%).

C₁₄H₁₅NO₄ (261.3) Ber. C 64.35 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.53 H 5.64 N 5.46

2) 2-[2-Nitro-phenylacetyl]-cyclopentanon-(1) (**1b**): 0.11 Mol (20 g) 2-Nitro-phenylelessigsäure werden in 100 ccm absol. Chloroform wie oben in das Säurechlorid übergeführt und langsam unter Rühren zu einer Lösung von 0.1 Mol (15.3 g) 1-Morpholino-cyclopentan-(1)⁸⁾ und 0.15 Mol (23 ccm) Triäthylamin in 100 ccm Chloroform so eingetroppt, daß die Innentemp. während des Zulaufens nicht über +10° ansteigt. Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. wird das Chloroform möglichst vollständig i. Vak. abgezogen und der Rückstand wie bei **1a** verseift sowie das Produkt chromatographisch gereinigt. Man erhielt im Mittel mehrerer Ansätze 14.5 g (59%) eines nicht kristallisierenden, dunkelbraunen Öls. Da die Substanz nicht weiter zu reinigen war, wurde auf eine Analyse verzichtet. **1b** liefert ebenso wie **1a** eine intensiv rotviolette Eisen(II)-chlorid-Reaktion in Äthanol.

3) 1-Phenyl-4-[2-nitro-phenyl]-butandion-(1.3) (**1c**): Mit dem Säurechlorid aus 0.11 Mol (20 g) 2-Nitro-phenylelessigsäure werden, wie unter 1) beschrieben, 0.1 Mol (19 g) α -Morpholinostyrol⁹⁾ umgesetzt und aufgearbeitet. Die nach der Hydrolyse erhaltene Chloroformlösung dampft man nach dem Trocknen mit Na-Sulfat i. Vak. ab und reibt mit ca. 10 ccm Äthanol zur Kristallisation an. Nach einiger Zeit saugt man ab, wäscht mit wenig kaltem Äthanol und

⁶⁾ H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid und Hch. Zollinger, Helv. chim. Acta **42**, 1653 (1959).

⁷⁾ G. Opitz, H. Hellmann und H. W. Schubert, Liebigs Ann. Chem. **623**, 112 (1959).

⁸⁾ E. D. Bergmann und R. Ikan, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1482 (1956); S. Hünig und W. Lendle, Chem. Ber. **93**, 909 (1960).

⁹⁾ F. Asinger und K. Halcour, Mh. Chem. **94**, 1045 (1963); weitere Literatur siehe dort.

kristallisiert aus dem gleichen Lösungsmittel um. Man erhält so 16 g (56%) **1c** vom Schmp. 74°. Durch Eindampfen und Kristallisation der Mutterlauge, Abpressen der schmierigen Kristalle auf Ton und anschließendes Umlösen aus Äthanol läßt sich die Ausbeute auf 64% steigern. In reinster Form schmilzt **1c** bei 75–76°.

$C_{16}H_{13}NO_4$ (283.3) Ber. C 67.83 H 4.63 N 4.95 Gef. C 68.41 H 4.65 N 5.06

4) 2-[Indolyl-(2)]-cyclohexanon-(1) (**2a**): 0.02 Mol (5.2 g) **1a** löst man in 200 ccm Äther, gibt 0.06 Mol (11.5 g) wasserfreies Zinn(II)-chlorid zu und leitet anschließend unter Rühren bis zur Sättigung Chlorwasserstoff ein. Im Verlaufe von 2 Stdn. löst sich das Zinnsalz zunächst teilweise auf, die überstehende, zunächst hellgelbe Lösung färbt sich orange, danach wird der Gefäßinhalt trübe und scheidet ein rötliches Öl ab, welches alsbald kristallisiert. Der Äther wird sodann i. Vak. möglichst vollständig abgezogen und der gelb bis orangegelb gefärbte Rückstand wird unter Eiskühlung mit 15-proz. Natronlauge versetzt, bis das ausgefallene Zinnhydroxid gerade wieder in Lösung gegangen ist. Die alkalische Lösung wird mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform mit Wasser von alkalischen Bestandteilen befreit, eingengt und der Rückstand mit Chloroform über eine Kieselgelsäule (35 × 300 mm) gewaschen. Das Indolderivat erscheint nach unbedeutendem Vorlauf als erste Hauptfraktion. Ist alles Indol herausgewaschen (Tüpfelprobe mit Zimtaldehyd/HCl!), ersetzt man das Chloroform durch Essigester, welcher das entstandene Azepinderivat in einem dunklen Ring aus der Säule wäscht.

Nach dem Eindampfen der Fraktionen kristallisiert man das Indol aus wenig Äthanol (3fache Menge) um: 3.2 g (72%) **2a** vom Schmp. 111°. In reinster Form schmilzt **2a** bei 114°.

$C_{14}H_{15}NO$ (213.3) Ber. C 78.86 H 7.09 N 6.57 Gef. C 78.50 H 6.84 N 6.58

5) 10-Oxo-6.7.8.9-tetrahydro-5H-dibenz[b, f]azepin (**3a**) läßt sich aus der Essigesterfraktion dadurch gewinnen, daß man den Abdampfrückstand mit wenig kaltem Äthanol digeriert. Der Rückstand wiegt 0.45 g (10%) und läßt sich gut aus heißem Äthanol umkristallisieren, in welchem er in der Kälte ziemlich schwer löslich ist. In reinstem Zustand schmilzt **3a** bei 241°. UV: λ_{max} 218 m μ ($\epsilon = 12 \cdot 10^3$), 235 m μ ($\epsilon = 13.3 \cdot 10^3$), 304 m μ ($\epsilon = 4.8 \cdot 10^3$), 336 m μ ($\epsilon = 9.0 \cdot 10^3$).

$C_{14}H_{15}NO$ (213.3) Ber. C 78.86 H 7.09 N 6.57 Gef. C 78.73 H 6.90 N 6.74

6) Oxim von **2a**: 1 g **2a** wird mit 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1 g Na-Acetat in 10 ccm Äthanol 5 Min. gekocht. Man filtriert von den Salzen ab und versetzt so lange mit Wasser, bis Kristallisation einsetzt. Nochmaliges Umlösen ergibt Schmp. 200–201°.

$C_{14}H_{16}N_2O$ (228.3) Ber. C 73.65 H 7.07 N 12.27 Gef. C 73.41 H 6.97 N 12.59

7) 2-[Indolyl-(2)]-cyclopentanon-(1) (**2b**): 0.02 Mol (5 g) **1b** werden nach der Säulereinigung und völligem Vertreiben des Lösungsmittels als Öl wie bei 4) reduziert. Das gebildete Indolderivat wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule (35 × 400 mm) von dunklen Begleitsubstanzen befreit, die am oberen Teil der Säule hängen bleiben. Nach dem Abdampfen des Chloroforms hinterbleibt ein dunkler Rückstand. Aus wenig Äthanol Schmp. 105 bis 107°, hellrosafarbene flache Nadeln, Ausb. 2.1 g (52%). UV: λ_{max} 271 ($\epsilon = 7.3 \cdot 10^3$), 280 ($\epsilon = 7.4 \cdot 10^3$), 289 m μ ($\epsilon = 5.9 \cdot 10^3$).

$C_{13}H_{13}NO$ (199.3) Ber. C 78.34 H 6.58 N 7.03 Gef. C 78.45 H 6.11 N 7.46

8) Das Oxim von **2b** wird hergestellt wie unter 6) beschrieben. Schmp. (aus Äthanol) 172° (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_2O$ (214.3) Ber. C 72.86 H 6.59 N 13.07 Gef. C 72.55 H 6.34 N 12.68

9) *ω*-[Indolyl-(2)]-acetophenon (**2c**): 0.02 Mol (5.7 g) **1c** werden wie bei 4) reduziert, und das mit Lauge zersetzte Reaktionsgemisch wird mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt, das Lösungsmittel verdampft und der feste Rückstand in heißem Äthanol aufgenommen. Beim Abkühlen fällt das Produkt in glänzenden Blättchen. Ausb. 2.4 g (51%) vom Schmp. 184–186°. Beim Umlösen muß rasch gearbeitet werden, da die Substanz in Lösung zersetzlich ist. Die Analysesubstanz zeigt Schmp. 188°.

$C_{16}H_{13}NO$ (235.3) Ber. C 81.67 H 5.57 N 5.95 Gef. C 81.71 H 5.52 N 5.93

10) *Das Oxim von 2c* wird wie unter 6) hergestellt. Man erhöht die Menge Äthanol auf 25 ccm. Schmp. (aus Äthanol) 154° (Zers.).

$C_{16}H_{14}N_2O$ (250.3) Ber. C 76.77 H 5.64 N 11.19 Gef. C 76.44 H 5.33 N 11.50

[565/65]