

Hans Plieninger und Dieter Wild

Benzazepin-Derivate aus 2-Äthoxy-indol

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

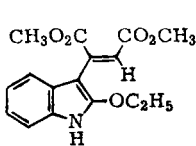
(Eingegangen am 23. März 1966)

Bei der Reaktion von 2-Äthoxy-indol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester wird neben 1 und 2 das Benzazepin-Derivat 3 gebildet. Ausgehend von 2-Äthoxy-1-methyl-indol entsteht 4 als einziges faßbares Produkt.

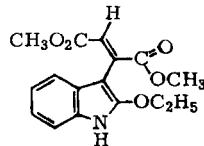
Während 2-Äthoxy-indol mit Malein- und Fumarsäureester nicht reagiert*), ergibt die Umsetzung mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in siedendem Dioxan einen schwerlöslichen Anteil und eine leichtlösliche Verbindung. Der erstere besteht nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch roter und gelber Kristalle. Die rote Verbindung verwandelt sich oberhalb des Schmelzpunktes (125–130°) in die gelbe (Schmp. 166°), die am Tageslicht oder schneller beim Bestrahlen mit UV-Licht wieder das rote Produkt zurückliefert. Die osmometrische Molekulargewichtsbestimmung und die Analyse stimmen für 1:1-Additionsverbindungen. Die NH-Absorption in den IR-Spektren spricht für Addition an die 3-Stellung des 2-Äthoxy-indols.

Betrachtungen am Kalottenmodell nach Stuart zeigen, daß sich ein ebenes, mesomeriefähiges System vom Indolring zur endständigen Estergruppe ausbilden kann, sofern die beiden Estergruppen wie in 1 *cis*-ständig sind. Die IR-Absorption einer Carbonylgruppe muß in diesem Fall nach längeren Wellen verschoben sein, was bei der gelben Verbindung beobachtet wird (1675 und 1740/cm).

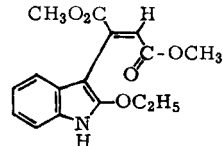
Die planare Einstellung der olefinischen Doppelbindung zum Indolring ist bei *trans*-ständigen Estergruppen sterisch gehindert. Als Folge der gestörten Mesomerie sollten beide Carbonylabsorptionen „normal“ sein. Die rote Verbindung absorbiert bei 1700 und 1725/cm, so daß ihr die Formel 2 zuzuordnen ist (Fumarsäureester 1725/cm).



1 (gelb)



2 (rot)

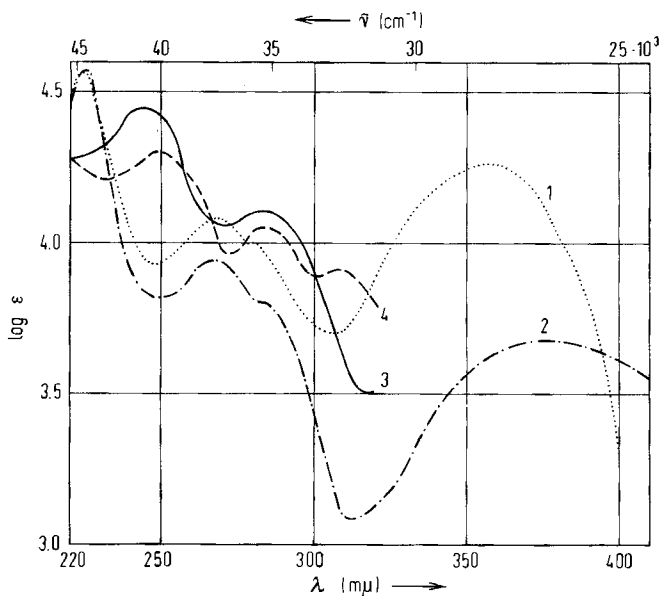


Die NMR-Spektren legen denselben Schluß nahe. Bei der gelben Verbindung 1 hat das Signal für das olefinische Proton ($\tau = 3.68$) fast die gleiche Lage wie beim Maleinsäure-diäthylester¹⁾ ($\tau = 3.72$), während die entsprechenden τ -Werte von Fumarsäure-diäthylester (3.17) und der roten Verbindung (3.27) vergleichbar sind.

*) Siehe H. Plieninger und D. Wild, Chem. Ber. 99, 3063 (1966), vorstehend.

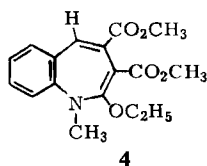
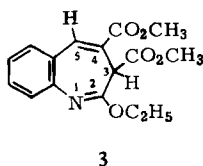
¹⁾ High Resolution NMR-Spectra Catalogue, Varian Associates 1962, No 212.

Das bei der Umsetzung von Acetylendicarbonsäureester mit 2-Äthoxy-indol entstehende farblose, ätherlösliche Produkt ist isomer mit **1** und **2**, unterscheidet sich jedoch durch das Fehlen einer NH-Absorption im IR und durch ein völlig abweichendes UV-Spektrum (Abbild., Kurve 3).



UV-Spektren der Indol-Verbindungen **1** (Kurve 1) und **2** (Kurve 2) sowie der Benzazepin-Derivate **3** (Kurve 3) und **4** (Kurve 4) (in Methanol)

Wir halten aufgrund der Spektren und des möglichen Reaktionsablaufs die Struktur als 2-Äthoxy-3,4-bis-methoxycarbonyl-3*H*-1-benzazepin (**3**) für gesichert. Die IR-Banden bei 1715 und 1745/cm entsprechen den beiden verschiedenartig gebundenen



Estergruppen; die Absorption bei 1660/cm kann der C=N-Doppelbindung zugeordnet werden. Das NMR-Spektrum zeigt das Triplett für CH₃ der Äthoxygruppe bei $\tau = 8.70$ und die Singulets der beiden Ester-Methylgruppen bei $\tau = 6.79$ und $\tau = 6.24$. Das tertiäre H-Atom in 3-Stellung erscheint bei $\tau = 4.97$, das olefinische Proton an C-5 bei $\tau = 2.21$, vergleichbar mit dem Signal für das β -Proton der Zimtsäure bei $\tau = 2.15$. Die Signale der Protonen in 3- und 5-Stellung sind durch schwache allylische Kopplung aufgespalten ($J = 1.4$ Hz). Ein bei $\tau = 5.76$ auftretendes Multi-plett stammt gemäß der Integration und chemischen Verschiebung von den beiden

Protonen der Methylengruppe am Äther-Sauerstoff. Die Nachbarschaft des Asymmetriezentrums an C-3 hat eine magnetische Nichtäquivalenz der Methylenprotonen zur Folge und führt zu einem ABX₃-System²⁾.

Die strukturelle Ähnlichkeit von **3** mit dem Azepin **5**³⁾ und dem Cycloheptatrien-Derivat **6**⁴⁾ kommt auch in den NMR-Spektren zum Ausdruck.

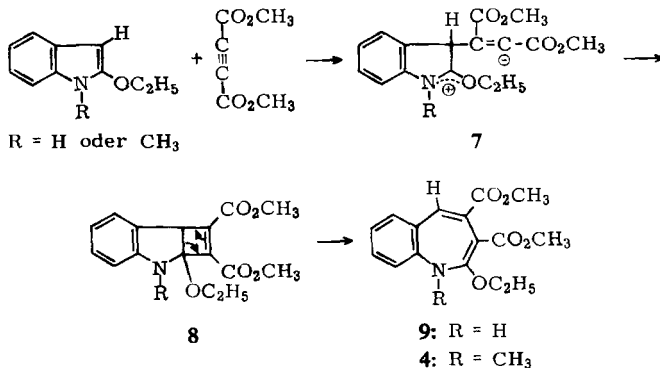
Die Methylenprotonen der Äthergruppe von **5** sind ebenfalls nicht äquivalent.



2-Äthoxy-1-methyl-indol gibt bei der Umsetzung mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Dioxan nur *ein* Produkt (in 72-proz. Ausbeute). Aufgrund der Analyse, der Molekulargewichtsbestimmung und der Spektren schreiben wir der zitronengelben Verbindung die Struktur eines 2-Äthoxy-1-methyl-3,4-bis-methoxycarbonyl-1H-1-benzazepins (**4**) zu. Wegen der Methylgruppe am Stickstoff sind die Doppelbindungen im 7-Ring gegenüber **3** verschoben, und die UV-Absorptionskurve verläuft deshalb anders (vgl. Abbild.). Die Estergruppe in 4-Stellung zeigt im IR-Spektrum eine normale Lage der Carbonyl-Absorption bei 1720/cm, und die Estergruppe an C-3, die mit den freien Elektronenpaaren am Stickstoff- und Sauerstoffatom konjugiert ist, absorbiert bei 1675/cm.

Das NMR-Spektrum von **4**, in CDCl₃ bei 38° aufgenommen, ist mit der angenommenen Struktur im Einklang, wobei hier die Methylenprotonen der Äthylgruppe nur ein strukturloses, breites Signal um $\tau = 5.6$ geben*).

Als Bildungsmechanismus von **3** und **4** kommt wohl nur eine Cycloaddition des Acetylenesters an das 2-Äthoxy-indol zu **8** in Frage, wahrscheinlich über ein polares Additionsprodukt **7**. Das entstandene Cyclobuten-Derivat **8** lagert sich durch Valenz-



²⁾ G. M. Whitesides, D. Holtz und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2628 (1964).

³⁾ L. A. Paquette, J. Amer. chem. Soc. **85**, 4053 (1963).

⁴⁾ G. A. Bertschold und G. F. Uhlig, J. org. Chemistry **28**, 1460 (1953).

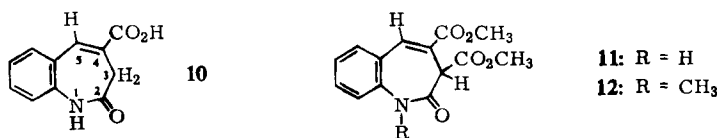
* Herr Dr. A. Mannschreck, dem wir für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren danken, wird über die Ergebnisse, u. a. über die Temperaturabhängigkeit der Spektren, in einer gesonderten Mitteilung berichten.

isomerisierung in das 1*H*-Benzazepin-Derivat **4** bzw. **9** um und **9** weiter in das (vermutlich aus sterischen Gründen) stabilere 3*H*-Benzazepin-Derivat **3**. Die Bildung von **1** und **2** läßt sich erklären, wenn man eine Protonenwanderung im Zwischenprodukt **7** annimmt.

Der postulierte Mechanismus wird gestützt durch Untersuchungen⁵⁾ über die Reaktion von Acetylendicarbonsäureester mit cyclischen Enaminen, denn auch diese Reaktion, die zu cyclischen Dienaminen führt, läuft über (manchmal faßbare) Cyclobuten-Derivate ab.

Die Lage der Doppelbindungen in **3** ist offensichtlich die thermodynamisch stabilste, denn eine prototrope Umlagerung erfolgte weder beim Erhitzen auf 200° noch durch Kochen mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol. Die Methylierung von **3** zu **4** mit Methyljodid/Kaliumcarbonat gelang nicht.

Bei der alkalischen Verseifung von **3** und nachfolgendem Ansäuern wird unter Decarboxylierung und Äther-Hydrolyse die Lactamsäure **10** gebildet. Im NMR-Spektrum von **10** beweist die Singulettstruktur des Signals bei $\tau = 2.25$ für das Proton in 5-Stellung, daß sich die noch vorhandene Carboxylgruppe an C-4 befindet. Da **3** die Struktur eines β -Ketimido-carbonsäureesters wie auch eines Imidsäureesters besitzt, wird die leichte Decarboxylierung und Äther-Hydrolyse verständlich.



Mit Salzsäure lassen sich **3** und **4** in die Lactame **11** und **12** verwandeln. **4** wird bereits beim Chromatographieren an Silicagel hydrolysiert. **11** ließ sich bisher noch nicht analysenrein herstellen, obwohl es bei der Dünnschichtchromatographie einheitlich läuft. Die Verseifung führt in guter Ausbeute zu **10**, was Struktur **11** beweist.

Die Untersuchung wurde durch finanzielle Beihilfen des *Fonds der Chemischen Industrie* und des *Landesgewerbeamt Baden-Württemberg* gefördert, wofür herzlich gedankt sei. Dank gebührt ebenfalls der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik*, Ludwigshafen, für die Überlassung von Chemikalien und für eine Sachbeihilfe.

Beschreibung der Versuche⁶⁾

Umsetzung von 2-Äthoxy-indol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester: Zu 23.5 g (146 mMol) *Äthoxyindol* in 50 ccm absol. Dioxan gibt man 21 g (148 mMol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* und erhitzt 1.5 Stdn. auf dem Dampfbad. Danach wird das Dioxan i. Vak. abgedampft und die zurückbleibende zähe Masse durch Ätherzugabe und Reiben zum Kristallisieren gebracht. Nach Kühlen, Absaugen, Waschen der Kristalle mit Äther (die Ätherlösungen werden gesammelt) und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 22.3 g (50%) eines Gemisches roter und gelber Kristalle.

⁵⁾ K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett und J. G. Thweatt, J. org. Chemistry **28**, 1464 (1963).

⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Molekulargewichte wurden mit dem Osmometer der Firma Mechrolab, Mountainview, California, USA, gemessen.

[2-Äthoxy-indolyl-(3)]-maleinsäure-dimethylester (1): Man erhitzt das Gemisch der roten und gelben Kristalle 5 Min. auf 160° und kristallisiert aus Methanol um. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 166°.

C₁₆H₁₇NO₅ (303.3) Ber. C 63.35 H 5.65 N 4.62

Gef. C 63.20 H 5.85 N 4.71 Mol.-Gew. 307 (in Aceton)

UV (Methanol): 356 m μ (log ϵ 4.27), 280 (4.00), 267 (4.08) und 225 (4.56).

[2-Äthoxy-indolyl-(3)]-fumarsäure-dimethylester (2): 500 mg 1 in 200 ccm Methanol werden mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner Q 81 (Quarzlampengesellschaft mbH Hanau) 7 Stdn. bestrahlt. Aus der orangefarbenen Lösung kristallisiert beim Einengen der Indolyl-fumarsäureester aus. Aus Methanol 195 mg (39%) tiefrote Kristalle, Schmp. 125–130°.

C₁₆H₁₇NO₅ (303.3) Ber. C 63.35 H 5.65

Gef. C 63.59 H 5.38 Mol.-Gew. 311 (in Aceton)

UV (Methanol): 376 m μ (log ϵ 3.66), 283 (3.81), 267 (3.92) und 223 (4.57).

Beim Schmelzen färbt sich die zuerst rote Schmelze hellgelb und erstarrt dann; beim weiteren Erhitzen schmelzen diese Kristalle bei 166°. Sie sind nach IR-Spektrum, Misch-Schmp. und dünnschichtchromatographischem Verhalten⁷⁾ mit 1 identisch.

2-Äthoxy-3,4-bis-methoxycarbonyl-3H-1-benzazepin (3): Beim Einengen der Mutterlaugen des ersten Versuchs kristallisiert 3 aus. Aus Methanol 8.6 g (20%) bräunliche Kristalle. Chromatographie an Kieselgel H mit Petroläther/Chloroform (1:1) ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 109–110°.

C₁₆H₁₇NO₅ (303.3) Ber. C 63.35 H 5.65 N 4.62

Gef. C 63.60 H 5.75 N 4.64 Mol.-Gew. 304 (in 1,2-Dichlor-äthan)

Die Umsetzung des Äthoxyindols mit Acetylendicarbonsäureester ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur in 10 Stdn. ergibt die gleichen Resultate.

2-Äthoxy-1-methyl-indol: 15.9 g (108 mMol) 1-Methyl-oxindol werden mit 20 ccm Methylenchlorid versetzt, 21.7 g (118 mMol) Triäthylxonium-tetrafluorborat hinzugegeben und über Nacht stehengelassen. Dabei erfolgt Verflüssigung und Trennung in zwei Schichten. Man gibt 125 ccm absol. Äther und anschließend langsam unter Kühlung 35 ccm absol. Triäthylamin hinzu, rührt 3 Stdn. bei Raumtemp., saugt das kristalline Triäthylammonium-tetrafluorborat ab und wäscht dieses dreimal mit Äther. Die vereinigten Filtrate werden, zuletzt i. Vak., bei 40° zur Trockne eingedampft; aus Methanol/Wasser Ausb. 14 g (76%). Farblose, eigenartig riechende Kristalle vom Schmp. 81–82°. 2-Äthoxy-1-methyl-indol gibt eine starke, rotviolette Ehrlich-Reaktion.

C₁₁H₁₃NO (175.2) Ber. C 75.40 H 7.48 N 7.99 Gef. C 75.66 H 7.40 N 7.92

2-Äthoxy-1-methyl-3,4-bis-methoxycarbonyl-1H-1-benzazepin (4): 2.0 g (11.4 mMol) 2-Äthoxy-1-methyl-indol und 1.8 g (12.6 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester werden in 30 ccm absol. Dioxan gelöst, wobei Gelbfärbung auftritt. Nach 1stdg. Sieden wird das Dioxan i. Vak. abgedampft, wobei der Rückstand meist kristallisiert. Andernfalls wird das zurückbleibende braune Öl durch Versetzen mit Äther und Reiben zur Kristallisation gebracht. Nach Absaugen und Waschen mit Äther 2.6 g (72%) zitronengelbe Kristalle; aus Methanol Schmp. 138–139°.

C₁₇H₁₉NO₅ (317.3) Ber. C 64.34 H 6.03 N 4.42 Gef. C 64.54 H 6.14 N 4.48

Die Umsetzung der obigen Komponenten durch Stehenlassen der Dioxanlösung über Nacht ergibt das gleiche Benzazepin-Derivat.

⁷⁾ Kieselgel H, Benzol/Aceton (7:3).

NMR (CDCl₃, i TMS): $\tau = 2.83$ (m 5H), 5.6 (breit s 2H), 6.22 (s 3H), 6.42 (s 3H), 6.79 (s 3H), 8.58 (t 3H).

2.3-Dihydro-1H-1-benzazepinon-(2)-carbonsäure-(4) (10)

a) 1.0 g (3.3 mMol) **3** wird mit 20 ccm Methanol und 5 ccm 2*n* KOH 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Ansäuern der erkalteten Lösung mit 7 ccm 2*n* HCl entwickelt sich CO₂, und **10** kristallisiert aus. Man saugt ab, trocknet und erhält 589 mg (88%) Kristalle vom Schmp. 295–300° (aus Methanol).

C₁₁H₉NO₃ (203.2) Ber. C 65.02 H 4.47 N 6.89 Gef. C 64.91 H 4.75 N 6.86

UV (Methanol): 273 m μ (log ϵ 3.94) und 231.5 (4.53).

b) 558 mg (2.03 mMol) **11** werden in Methanol nach Zugabe einer Lösung von 1 g Ätzkali in 10 ccm Wasser 4 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen fällt man das Produkt mit 2*n* H₂SO₄, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Man erhält 313 mg (76%) Kristalle vom Schmp. 296–300° (aus Methanol). Misch-Schmp. mit der unter a) beschriebenen Säure 297–300°.

3.4-Bis-methoxycarbonyl-2.3-dihydro-1H-1-benzazepinon-(2) (11): 792 mg (2.6 mMol) **3** werden in 6 ccm konz. Salzsäure zum gelinden Sieden erhitzt, wobei sich nach 4 Min. farblose Kristalle ausscheiden. Man versetzt mit 20 ccm Wasser, kühlt, saugt ab und erhält nach dem Trocknen 419 mg (60%) **11**. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol, Benzol und Aceton/Wasser Nadeln vom Schmp. 211–213°.

C₁₄H₁₃NO₅ (275.2) Ber. C 61.08 H 4.76 2OCH₃ 22.55 Gef. C 59.40 H 4.53 OCH₃ 21.83

Massenspektroskopisch bestimmtes Mol.-Gew. 275, außerdem tritt eine Linie bei 289 auf.

1-Methyl-3.4-bis-methoxycarbonyl-2.3-dihydro-1H-1-benzazepinon-(2) (12)

a) Beim Aufbringen von 1.0 g **4** auf eine mit 200 g Kieselgel und Petroläther gefüllte Säule und Eluieren der am Kieselgel entstandenen Hydrolyseprodukte mit Petroläther/Äther erhält man aus der ersten Zone 298 mg eines gelben Öls; die zweite Zone liefert 605 mg (66%) farblose Kristalle vom Schmp. 127–128° (aus Aceton oder Aceton/Wasser).

C₁₅H₁₅NO₅ (289.3) Ber. C 62.28 H 5.22 N 4.84 2OCH₃ 21.45

Gef. C 62.04 H 5.11 N 4.89 OCH₃ 21.45

b) 2.0 g **4** werden in 5 ccm konz. Salzsäure 5 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Abdestillieren der Salzsäure i. Vak. und Trocknen des Rückstandes über Ätznatron ergeben ein schwach gelbes Rohprodukt, das durch Waschen mit wenig Äther und Kristallisation aus Aceton/Wasser farblos erhalten wird. Ausb. 1.1 g (60%); Schmp. 126–128°. Misch-Schmp. mit dem Produkt nach a) ohne Depression.

IR (KBr): 1660 (CONH), 1705 und 1750/cm (CO₂CH₃).

UV (Methanol): 281 m μ (log ϵ 4.01), 237 (4.48).

NMR (CDCl₃, i TMS): $\tau = 2.05$ (s 1H), 4.70 (s 1H).