

Tadashi Suehiro *)

Über die durch Säure katalysierte Umlagerung von 5-Oxo-2-methyl-4.4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-indol

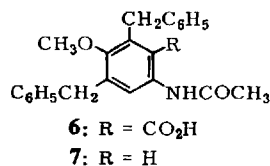
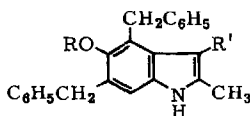
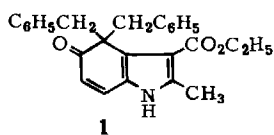
Aus dem Chemischen Institut der Gakushuin Universität, Tokio

(Eingegangen am 20. September 1966)

Beim Kochen von 5-Oxo-2-methyl-4.4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-indol (**1**) in Eisessig/Schwefelsäure findet eine Dienon-Phenol-Umlagerung unter Abspaltung des Äthoxycarbonyl-Restes zu 5-Hydroxy-2-methyl-4.6-dibenzyl-indol (**2**) statt, dessen Struktur durch Synthese eines Abbauproduktes sichergestellt wurde. Die Reaktion läßt sich durch zweimalige Wagner-Meerwein-Umlagerung erklären.

Seit der Untersuchung der säurekatalysierten Umlagerung von Santonin in Desmotroposantonin¹⁾ ist viel über Dienon-Phenol-Umlagerung gearbeitet worden. *Marvell* und *Stephenson*²⁾ haben als Umlagerungsprodukt von 2-Oxo-1.1-dimethyl-1.2-dihydro-naphthalin in kalter Acetanhydrid/Schwefelsäure 1-Acetoxy-3.4-dimethyl-naphthalin identifiziert.

Beim 1½stdg. Kochen von 5-Oxo-2-methyl-4.4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4.5-dihydro-indol (**1**)³⁾ in Eisessig mit wenigen Tropfen Schwefelsäure verschwindet die orangefarbene Fluoreszenz von **1** allmählich. Aus der eingeeengten Lösung erhält man 85% **2** in farblosen Nadeln. **2** reagiert mit Ehrlichs Reagenz positiv und gibt ein Pikrat. Es handelt sich also um eine Indol-Verbindung mit freier 3-Stellung. Dies wird u. a. durch das typische UV-Spektrum der Indol-Reihe gestützt. **2** läßt sich leicht über das *O*-Methylderivat **3** in eine Mannich-Base (**4**) überführen, die beim Kochen mit Kaliumcyanid in die 3-Cyanmethyl-Verbindung **5** umgewandelt wird. Ein gelbes Nebenprodukt der Methylierung von **2** wurde nicht weiter erforscht.



	R	R'
2	H	H
3	CH ₃	H
4	CH ₃	CH ₂ N(CH ₃) ₂
5	CH ₃	CH ₂ CN

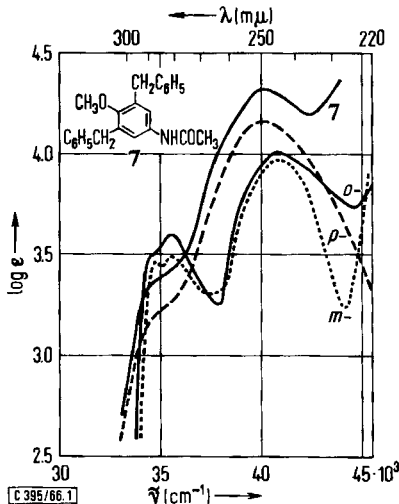
*) Chem. Institut, Naturwiss. Fakultät, Gakushuin Universität, Mejiro, Tokio, Japan. Teilweise mitbearbeitet von Fräulein A. Tsubota.

1) G. R. Clemo, R. D. Haworth und E. Walton, J. chem. Soc. [London] 1930, 1110.

2) E. N. Marvell und J. L. Stephenson, J. Amer. chem. Soc. 77, 5177 (1955).

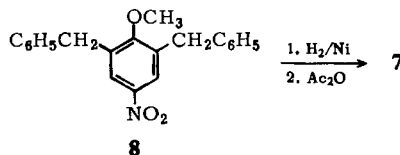
3) T. Suehiro, Chem. Ber. 100, 905 (1967), vorstehend.

Zur Konstitutionsermittlung von **2** bauten wir den Indol-Ring ab. Bei der Oxydation von **3** mit Essigsäure/Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Molybdat⁴⁾ erhält man das *N*-Acetyl-anthranilsäure-Derivat **6**, das in der Hitze in Gegenwart von Mineralsäure Kohlendioxid verliert und sich mit Acetanhydrid in 3,5-Dibenzyl-*N*-acetyl-*p*-anisidin (**7**) umwandeln läßt.



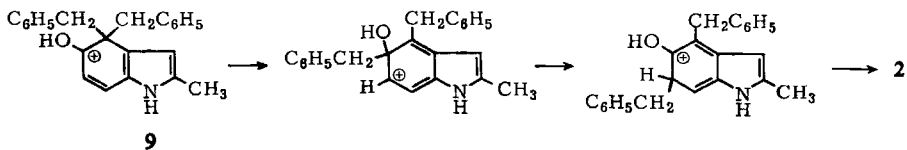
UV-Spektren von *N*-Acetyl-*o*-, *m*- und *p*-anisidin sowie dem Abbauprodukt 3,5-Dibenzyl-*N*-acetyl-*p*-anisidin (**7**) in Äthanol

Zur Stützung der Struktur **7** haben wir das UV-Spektrum mit dem von *N*-Acetyl-*o*-, *m*- und *p*-anisidin verglichen (Abbild.). Das Spektrum von **7** ähnelt am meisten dem von *N*-Acetyl-*p*-anisidin.



Die Synthese von **7** gelingt folgendermaßen: Das mit Diazomethan aus 4-Nitro-2,6-dibenzyl-phenol⁵⁾ erhaltene Dibenzyl-nitro-anisol **8** gibt bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel und anschließender Acetylierung **7**, identisch mit dem Abbauprodukt.

Eine Benzyl-Gruppe von **1** lagert sich also bei der Einwirkung von Säure von der 4- in die 6-Stellung um. Die Umwandlung von **1** in **2** vollzieht sich wahrscheinlich vom Protoaddukt **9** ausgehend, durch zweimalige Umlagerung einer Benzyl-Gruppe nach dem Wagner-Meerwein-Mechanismus wie im Formelschema skizziert.



4) C. Menzer und Y. Berger, Bull. Soc. chim. France **1952**, 218.

5) E. C. du Feu, F. J. McWullin und R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1937**, 53.

Diese Umlagerung ist darum bemerkenswert, weil hier nur eine Benzyl-Gruppe gewandert ist im Gegensatz zu den Befunden von *Marvell* und *Stephenson*²⁾, die außer Methyl- auch Acetoxy-Gruppen-Wanderung feststellten. Dieser Unterschied liegt wohl an der hohen Reaktionstemperatur bei unseren Versuchen. In der Tat entsteht in der Kälte in einer Acetanhydrid/Schwefelsäure-Mischung ein anderes Umlagerungsprodukt, worüber noch berichtet wird.

Beschreibung der Versuche*)

Umlagerung von 1 in 5-Hydroxy-2-methyl-4,6-dibenzyl-indol (2): 5,0 g (12,5 mMol) **1** kocht man in 150 ccm *Eisessig* und 0,6 ccm konz. *Schwefelsäure* 1,5 Stdn. unter Rückfluß. Die orangefarbene Fluoreszenz, die sich in der Säuremischung entwickelt, ist nach 45 Min. verschwunden. Man destilliert die Essigsäure unter vermindertem Druck ab, gießt in Wasser und schüttelt mit Benzol aus. Nach Einengen und Versetzen mit Petrolbenzin läßt man im Eisschrank stehen, wobei 3,42 g (84 %) Rohprodukt vom Schmp. 110–111° kristallisieren. Aus Petrolbenzin/Benzol (4 : 1) Schmp. 111–113°.

UV (Äthanol): λ_{\max} (log ϵ) 280 m μ (3,96); IR (Nujol): 3600, 3470, 860, 775 und 738/cm.

C₂₃H₂₁NO (327,5) Ber. C 84,37 H 6,47 N 4,28 Gef. C 83,79 H 6,60 N 4,77

Pikrat: Dunkelviolett, Schmp. 154–155°.

5-Methoxy-2-methyl-4,6-dibenzyl-indol (3): In 15 ccm 2*n* NaOH und 30 ccm Äthanol löst man bei 45° 2,42 g (7,4 mMol) **2**, tropft dazu 1,5 ccm (15 mMol) *Dimethylsulfat* unter Umrühren und läßt 15 Min. reagieren. Beim Verdünnen mit Wasser entsteht eine Kristallmasse. Aus 80 ccm 90-proz. Äthanol 1,30 g (52 %) farblose Nadeln vom Schmp. 135–136,5°.

IR (Nujol): 3470, 1025/cm.

C₂₄H₂₃NO (341,4) Ber. C 84,42 H 6,79 N 4,10 Gef. C 84,24 H 6,93 N 4,57

Aus der Mutterlauge erhält man nach Chromatographie an Aluminiumoxid mit Benzol/Essigester (95 : 5) 70 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 208° (Zers.), die wir nicht weiter untersuchten.

5-Methoxy-2-methyl-3-dimethylaminomethyl-4,6-dibenzyl-indol (4): Man löst 0,5 g (1,5 mMol) **3** in einer Mischung von 4 ccm *Eisessig* und 15 ccm 60-proz. Äthanol und gibt dazu 1 ccm 40-proz. *Dimethylamin*-Lösung und 0,4 ccm 30-proz. *Formalin* unter Eiskühlung. Nach 4 Stdn. bei 0° verdünnt man mit Wasser und äthert aus. Die wäbr. Schicht macht man mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch und schüttelt wieder mit Äther aus. Eindampfen der äther. Lösung gibt ein gelbes Öl (0,34 g), das beim Stehenlassen fest wird, sich aber nicht leicht aus Petrolbenzin umkristallisieren läßt. Schmp. 60–65°.

C₂₇H₃₀N₂O (398,5) Ber. C 81,37 H 7,59 N 7,03 Gef. C 81,08 H 7,46 N 7,16

[5-Methoxy-2-methyl-4,6-dibenzyl-indolyl-(3)]-acetonitril (5): Man versetzt die Mannich-Base **4** mit 1,0 g *Kaliumcyanid* in 5 ccm 95-proz. Äthanol und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Bei der Zugabe von Wasser fällt ein Niederschlag aus. Zweimaliges Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol gibt 35 mg farblose Nadeln vom Schmp. 134–135,5°.

IR (Nujol): 3350, 2300, 850/cm.

C₂₆H₂₄N₂O (380,5) Ber. C 82,07 H 6,36 N 7,36 Gef. C 82,35 H 6,67 N 7,69

*) Die Schmp. sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem Gerät EPU-2A von Hitachi, die IR-Spektren mit dem Gerät EPI-S von Hitachi aufgenommen.

Oxydation von 3 zu 6-Acetamino-3-methoxy-2.4-dibenzyl-benzoessäure (6): 1.3 g (4 mMol) **3** löst man in einer kalten Mischung von 90 ccm Acetanhydrid und 4 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung auf, gibt 0.75 ccm 1-proz. *Ammoniummolybdat*-Lösung unter Eiskühlung zu und läßt 48 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Dann versetzt man mit 0.8 g Natriumhydrogensulfid in 50 ccm Wasser, destilliert die Essigsäure unter vermindertem Druck ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, schüttelt die äther. Lösung mit Na_2CO_3 -Lösung, macht die Na_2CO_3 -Lösung mit verd. Salzsäure sauer und zieht mit Äther aus. Die äther. Lösung gibt beim Eindampfen ein Öl, das langsam fest wird. Rohausb. 1.12 g. Aus 15 ccm Essigester/Petrolbenzin (1 : 1) 0.68 g (43%) farblose Nadeln vom Schmp. 141–142°.

IR (Nujol): 3300, 2500–2600, 1700, 1035/cm.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (389.4) Ber. C 74.02 H 5.95 N 3.60 Gef. C 73.93 H 6.26 N 3.52

Decarboxylierung von 6 zu 3.5-Dibenzyl-N-acetyl-p-anisidin (7): 300 mg **6** kocht man mit 10 ccm Äthanol und 10 ccm 6*n* HCl 10 Stdn., verdünnt dann mit Wasser, reinigt mit Tierkohle und macht mit 2*n* NaOH alkalisch. Man versetzt die alkalische Lösung mit 1 ccm *Acetanhydrid* und zieht mit Benzol aus. Beim Eindampfen der Benzol-Lösung bleibt ein Öl zurück, das langsam kristallisiert. Aus 40-proz. Äthanol 20 mg farblose Nadeln vom Schmp. 99–100°.

UV (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 250 m μ (4.33), 285 (Schulter) (3.39).

IR (Nujol): 3330, 1655, 1535, 870, 735/cm.

4-Nitro-2.6-dibenzyl-phenol: 2.6-Dibenzyliden-cyclohexanon, nach *Vorländer* und *Hobohm*⁶⁾ zu 73% erhalten, wird nach *du Feu* et al.⁵⁾ in 81% 2.6-Dibenzyl-phenol übergeführt. Dessen Nitrierung⁵⁾ wurde modifiziert: Zu 13.3 g (47 mMol) 2.6-Dibenzyl-phenol in 70 ccm Eisessig und 5 ccm konz. *Schwefelsäure* tropft man bei 10° 2.25 ccm (50 mMol) *Salpetersäure* (d 1.50) in 20 ccm Eisessig. Nach 2 Stdn. bei 13° gießt man auf Eis und erhält nach 2maligem Umlösen aus 60 ccm 60-proz. Äthanol 3.78 g (25%) hellgelbe Würfel vom Schmp. 123–124° (Lit.⁵⁾: 124°).

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (319.3) Ber. C 75.22 H 5.37 N 4.39 Gef. C 75.60 H 5.33 N 4.36

4-Nitro-2.6-dibenzyl-anisol (8): Zur äther. Lösung von 2.0 g (6.3 mMol) 4-Nitro-2.6-dibenzyl-phenol gibt man eine äther. *Diazomethan*-Lösung aus 5.0 g (23 mMol) *N*-Nitroso-*N*-methyl-*p*-toluolsulfonamid. Beim Eindampfen der Lösung bleibt ein Öl zurück, das im Kühlschrank kristallisiert. Aus absol. Äthanol 1.7 g (82%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 70.5–71.5°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (333.4) Ber. C 75.65 H 5.74 N 4.20 Gef. C 75.23 H 6.13 N 4.16

4-Acetamino-2.6-dibenzyl-anisol (7): 1.7 g (5.2 mMol) **8** hydriert man mit 4 g feuchtem Raney-Nickel unter Normaldruck. Die *Wasserstoff*-Aufnahme betrug in 1 Stde. bei 31° 398 ccm (16.0 mMol). Nach Abfiltrieren vom Katalysator dampft man ein und erhitzt den Rückstand auf dem Wasserbad mit 2.0 ccm *Acetanhydrid*. Die Reaktionsmischung wird bei der Behandlung mit Äthanol fest. Aus 50-proz. Äthanol 1.1 g (61%) farblose Nadeln vom Schmp. 99.5–100.5°.

IR (Nujol): 3320, 1650, 1530, 870, 735/cm.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (345.4) Ber. C 79.97 H 6.71 N 4.06 Gef. C 79.64 H 7.00 N 4.08

Das IR-Spektrum dieser Verbindung stimmt mit dem des Abbauprodukts vollkommen überein und die Mischprobe zeigt keine Schmp.-Erniedrigung.

⁶⁾ D. *Vorländer* und K. *Hobohm*, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 1836 (1896).