

Walter Ried und Peter Weidemann<sup>1)</sup>

## Neue Indolsynthese aus tetrahalogenierten *o*-Benzochinonen und $\beta$ -Amino-crotonsäure-äthylestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 19. Februar 1969)

Tetrahalogenierte *o*-Benzochinone bilden mit  $\beta$ -Amino-crotonsäure-äthylestern instabile 1:1-Addukte **1a–d**, die sich mit gasförmigem Chlorwasserstoff in die 4.5.6.7-Tetrahalogen-2-chlormethyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester **2a–d** umwandeln. Die Strukturklärung wurde spektroskopisch sowie durch Darstellung charakteristischer Derivate geführt.

Tetrachlor-*o*-benzochinon addiert  $\beta$ -Amino-crotonsäure-äthylester in Äther zu einem instabilen 1:1-Addukt<sup>2)</sup>, das sich durch gasförmigen Chlorwasserstoff in den stabilen 4.5.6.7-Tetrachlor-2-chlormethyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester (**2a**) umwandeln läßt. Der gleichen Reaktion sind Tetrabrom-*o*-benzochinon einerseits und  $\beta$ -Methylamino-crotonsäure-äthylester andererseits zugänglich.

Die Struktur der Verbindung **2a** konnte unter Berücksichtigung folgender Tatsachen aufgeklärt werden:

1. Die Elementaranalyse fordert die Summenformel  $C_{12}H_8Cl_5NO_2$ .
2. Das Massenspektrum bestätigt das Molekulargewicht 373 (für den Fall, daß alle fünf Chloratome die Massenzahl 35 besitzen). Der Chlorgehalt verrät sich auch durch sechs um jeweils zwei Masseneinheiten verschiedene Molekülionenpeaks im erwarteten Intensitätsverhältnis (Isotopeneffekt  $^{35}Cl/^{37}Cl$ ). Die Analyse des Massenspektrums steht in Einklang mit der Indolstruktur von **2a**.
3. Das UV-Absorptionsspektrum zeigt zwei für Indole<sup>3,4)</sup> charakteristische Banden bei  $\lambda_1 = 302$  ( $\log \epsilon = 4.13$ ) und  $\lambda_2 = 237$ nm ( $\log \epsilon = 4.87$ ).
4. Im NMR-Spektrum von **2a** tritt anstelle des Singulets bei  $\delta = 1.90$  ppm (3 Protonen) im Spektrum des  $\beta$ -Amino-crotonsäureesters ein stark paramagnetisch verschobenes Singulett bei  $\delta = 5.01$  ppm (2 Protonen) auf. Auch die übrigen Signale stehen in Einklang mit **2a**.
5. Das IR-Spektrum zeigt eine Estercarbonylbande bei 1680/cm und eine breite NH-Bande bei 3220/cm.
6. Die Chlormethylgruppe in **2a** läßt sich zur Methylgruppe reduzieren. Ferner erhält man aus **2a** mittels Diäthylamin die entsprechende Mannich-Base. Analog reagiert der 1-Methyl-Abkömmling **2b**.

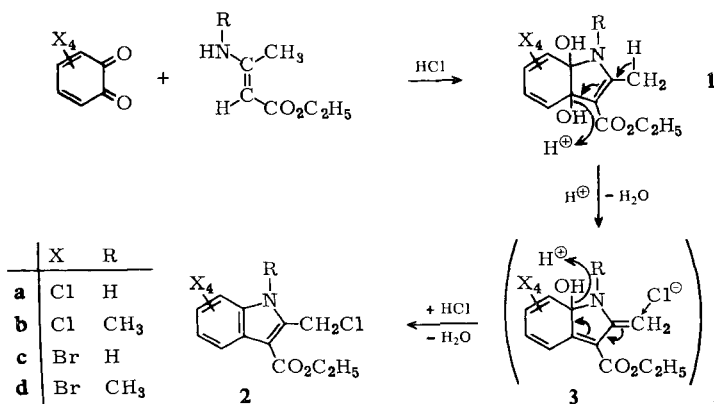
<sup>1)</sup> Diplomarbeit P. Weidemann, Univ. Frankfurt a. M. 1968.

<sup>2)</sup> A. Kleemann, Univ. Frankfurt a. M., unveröffentlicht.

<sup>3)</sup> A. Quilico und C. Cardani, Gazz. chim. ital. **85**, 15 (1955).

<sup>4)</sup> R. L. Hinman und E. B. Whipple, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2535 (1962).

Für die Bildung der Indolderivate **2a** – **d** schlagen wir folgenden Mechanismus vor:



$\beta$ -Amino-crotonsäure-äthylester bzw. sein *N*-Methylderivat addieren sich an die *o*-Chinone unter Bildung der Addukte **1**. Gasförmiger Chlorwasserstoff spaltet zunächst ein Molekül Wasser ab, wobei sich die Zwischenstufen **3** bilden. In einem zweiten Reaktionsschritt wird durch Salzsäure ein zweites Molekül Wasser unter gleichzeitiger Chlorid-Addition zu **2a** – **d** eliminiert.

Die Addition der Aminocrotonsäureester an tetrahalogenierte *o*-Benzochinone erfolgt somit nicht nach Art einer Diels-Alder-Reaktion, wie auf Grund früherer Reaktionen zwischen *o*-Chinonen und Olefinen<sup>5,6</sup>, Ketenen<sup>7</sup>) und cyclischen Enaminen<sup>8</sup>) zu erwarten war.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit, den *Farbwerken Hoechst AG*, insbesondere den Herren Dr. *H. Rehling* und Dr. *W. Friedrich* für die Aufnahme von UV- und Massenspektren sowie Frau *G. Köhler*, Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M., für die Aufnahme der NMR-Spektren.

## Beschreibung der Versuche

IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer, Modell 337, NMR-Spektren mit dem Varian H 60 aufgenommen (Chemische Verschiebungen in ppm,  $\delta = 0$  für TMS als inneren Standard). Die Massenspektren wurden mit dem AEI-MS 9 und die UV-Spektren mit dem Beckman DK-2 aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden im Cu-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

**4.5.6.7-Tetrachlor(brom)-2-chlormethyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester (2a und 2c):** In eine eisgekühlte Lösung von 50 mMol  $\beta$ -Amino-crotonsäure-äthylester in 50 ccm absol. Äther trägt man unter Rühren 50 mMol Tetrahalogen-*o*-benzochinon fein pulverisiert portionsweise

5) <sup>5a</sup>) A. Schönberg und A. Mustafa, J. chem. Soc. [London] **1944**, 387; <sup>5b</sup>) A. Schönberg und A. Mustafa, J. chem. Soc. [London] **1945**, 551; <sup>5c</sup>) A. Schönberg und A. Mustafa, J. chem. Soc. [London] **1947**, 997; <sup>5d</sup>) A. Schönberg, N. Latif, P. Moubasher und W. I. Awad, J. chem. Soc. [London] **1950**, 374.

6) L. Horner und H. Merz, Liebigs Ann. Chem. **570**, 89 (1950).

7) <sup>7a</sup>) W. Ried und W. Radt, Liebigs Ann. Chem. **676**, 110 (1964); <sup>7b</sup>) W. Ried und W. Radt, Liebigs Ann. Chem. **688**, 170 (1965).

8) W. Ried und E. Torok, Liebigs Ann. Chem. **687**, 187 (1965).

ein. Noch im Verlauf der Zugabe scheiden sich die 1:1-Addukte **1a** bzw. **1c**<sup>9)</sup> als farblosler Niederschlag ab. Man verdünnt den dicken Kristallbrei mit weiteren 50 ccm absol. Äther und leitet unter fortgesetzter Eiskühlung trockenen *Chlorwasserstoff* in raschem Strom ein. Der Niederschlag nimmt eine zäh-klumpige Form an und geht braunrot in Lösung. Anschließend kristallisieren die Verbindungen **2a** bzw. **2c**. Man leitet noch ca. 2 Stdn. HCl ein, saugt ab und kristallisiert aus Essigester, Äthanol oder Benzol. Durch Eindampfen des salzsauren Äthers und Übersichten des zurückbleibenden gelbbraunen Öls mit wenig Äther läßt sich weiteres Rohprodukt gewinnen.

**2a**: Ausb. 73% farblose, stark lichtbrechende Prismen (Essigester); Schmp. 194–196°.

IR (KBr): NH 3220, CO 1680/cm.

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  302 (log  $\epsilon$  4.13), 237 nm (4.87).

NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): s  $\delta$  12.62 (1), s 5.01 (2), q 4.40 (2) ( $J = 7$  Hz), t 1.39 (3) ( $J = 7$  Hz).

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> (375.5) Ber. C 38.38 H 2.15 Cl 47.22 N 3.73

Gef. C 38.80 H 2.21 Cl 47.01 N 3.61

Mol.-Gew. 373, 375, 377, . . . (5 Cl-Atome!) (Massenspektrum).

**2c**: Ausb. 67% farblose Nadeln (Benzol), Schmp. 210–214°.

IR (KBr): NH 3220, CO 1695/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>/(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): s  $\delta$  12.37 (1), s 4.92 (2), q 4.38 (2) ( $J = 7$  Hz), t 1.38 (3) ( $J = 7$  Hz).

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>4</sub>ClNO<sub>2</sub> (553.3) Ber. C 26.05 H 1.46 N 2.53 Br 57.77 Cl 6.41

Gef. C 26.13 H 1.51 N 2.67

Gesamthalogen (ber. auf Cl): 32.18 = 58.0 Br + 6.4 Cl

4.5.6.7-Tetrachlor(brom)-1-methyl-2-chlormethyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester (**2b** bzw. **2d**): Die wie bei **2a** und **2c** durchgeführten Reaktionen verlaufen weniger glatt und mit geringerer Ausb. (besonders im Fall **2d**), was mit der zunehmenden Instabilität der Primäraddukte erklärt werden muß. Nach dem HCl-Einleiten ist die Reaktionslösung noch tiefbraun. Besonders im Fall **2d** entsteht eine große Menge harziger Nebenprodukte.

**2b**: Ausb. 69% farblose Nadeln (aus viel Äthanol), Schmp. 126–127°.

IR (KBr): Keine NH-Bande, CO 1700/cm.

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  298 (log  $\epsilon$  4.17), 233 nm (4.77).

NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): s  $\delta$  5.07 (2), q 4.40 (2) ( $J = 7$  Hz), s 4.12 (3), t 1.37 (3) ( $J = 7$  Hz).

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> (389.5) Ber. C 40.09 H 2.59 Cl 45.52 N 3.60

Gef. C 40.38 H 2.64 Cl 45.26 N 3.59

Mol.-Gew. 387, 389, 391, . . . (5 Cl-Atome!) (Massenspektrum)

**2d**: Ausb. ca. 25%, farblose Nadeln aus Benzol/Äthanol mit Schmp. 162–164°.

IR (KBr): Keine NH-Bande, CO 1700/cm.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>4</sub>ClNO<sub>2</sub> (567.1) Ber. C 27.52 H 1.78 N 2.47 Br 56.34 Cl 6.25

Gef. C 27.36 H 1.77 N 2.24

Gesamthalogen (ber. auf Cl): 31.20 = 56.3 Br + 6.2 Cl

<sup>9)</sup> Die 1:1-Addukte sind relativ instabil und kristallisieren schwer. Im Fall **1a** (Tiefemperaturkristallisation aus Essigester) bestätigte die Elementaranalyse ein 1:1-Addukt aus Tetrachlor-*o*-chinon und  $\beta$ -Amino-crotonsäureester, Schmp. 88° (Zers.).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>4</sub>NO<sub>4</sub> (375.1) Ber. C 38.43 H 2.96 Cl 37.82 N 3.74

Gef. C 38.14 H 2.96 Cl 37.50 N 3.49

*Reduktion von 2a und b*

a) 20 mMol **2a** werden in 100 ccm siedendem *Eisessig* gelöst und mit 2 g *Zinkstaub* 1 Stde. rückflußgekocht. Man filtriert und gießt unter starkem Rühren in 200 ccm Eiswasser. Der farblose Kristallbrei wird abgesaugt, 4 mal mit Wasser gewaschen und über Nacht im Vakuumexsikkator getrocknet. Man erhält 94% *4.5.6.7-Tetrachlor-2-methyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester* in farblosen Nadeln (aus Äthanol/Wasser 3:1), Schmp. 189° (Sintern ab 184°).

IR (KBr): NH 3220, CO 1680/cm.

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  290 (log  $\epsilon$  4.08), 229 nm (4.71).

NMR (CDCl<sub>3</sub>/(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): s  $\delta$  11.67 (1), q 4.38 (2) ( $J = 7$  Hz), s 2.62 (3), t 1.40 (3) ( $J = 7$  Hz).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (341.0) Ber. C 42.26 H 2.66 Cl 41.59 N 4.11

Gef. C 41.99 H 2.65 Cl 41.66 N 3.95

Mol.-Gew. 339, 341, 343, . . . (4 Cl-Atome!) (Massenspektrum)

b) Analog gewinnt man aus **2b** 88% *4.5.6.7-Tetrachlor-1.2-dimethyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester* in farblosen Nadeln (Äthanol oder Essigester) mit Schmp. 163° (Sintern ab ca. 150°).

IR (KBr): Keine NH-Bande, CO 1690/cm.

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  298 (log  $\epsilon$  3.96), 233 nm (4.55).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): q  $\delta$  4.40 (2) ( $J = 7$  Hz), s 3.97 (3), s 2.74 (3), t 1.39 (3) ( $J = 7$  Hz).

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (355.0) Ber. C 43.97 H 3.12 Cl 39.94 N 3.95

Gef. C 44.16 H 3.23 Cl 39.80 N 3.87

*4.5.6.7-Tetrachlor-2-diäthylaminomethyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester*: Man löst 10 mMol **2a** in 100 ccm Benzol (Siedehitze, längeres Kochen) und versetzt bei 60–70° mit 4 ccm *Diäthylamin*. Unter vorübergehender Rotfärbung scheidet sich sofort *Diäthylaminhydrochlorid* ab. Man hält 5 Stdn. bei dieser Temp. und läßt über Nacht stehen. Nach Absaugen und Eindampfen im Rotavapor hinterbleibt ein gelbliches Öl, das nach Zugabe von Impfkristallen durchkristallisiert. Man nimmt mit viel Petroläther (60–95°) auf, wobei unumgesetzter Ausgangsstoff zurückbleibt, engt ein und kristallisiert aus Petroläther um. Ausb. 59% farblose Nadeln (Petroläther), Schmp. 95°.

IR (KBr): NH 3390, CO 1720/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): s  $\delta$  8.98 (1), q 4.40 (2) ( $J = 7$  Hz), s 3.98 (2), q 2.65 (4) ( $J = 7$  Hz), t 1.41 (3) ( $J = 7$  Hz), t 1.07 (6) ( $J = 7$  Hz).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (412.2) Ber. C 46.63 H 4.40 Cl 34.42 N 6.80

Gef. C 46.74 H 4.28 Cl 34.46 N 7.08

Analog gewinnt man aus **2b** 62% *4.5.6.7-Tetrachlor-1-methyl-2-diäthylaminomethyl-indol-carbonsäure-(3)-äthylester* in farbl. Nadeln (aus Äthanol) mit Schmp. 113–116°.

IR (KBr): NH fehlt! CO 1710/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): q  $\delta$  4.40 (2) ( $J = 7$  Hz), s 4.20 (3), s 3.75 (2), q 2.55 (4) ( $J = 7$  Hz), t 1.38 (3) ( $J = 7$  Hz), t 1.02 (6) ( $J = 7$  Hz).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (426.2) Ber. C 47.91 H 4.73 Cl 33.25 N 6.57

Gef. C 47.80 H 4.90 Cl 33.41 N 6.52

[55/69]