

Synthese von Benz[cd]indol-Derivaten, II¹⁾

Hans Plieninger* und Alfred Völkl

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 7, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 22. Oktober 1975

5-Oxobenz[cd]indol-Derivate wie **2** und das „Uhle-Keton“ **1** werden aus dem Hochdruck-Dienaddukt **4** dargestellt.

Synthesis of Benz[cd]indole Derivatives, II¹⁾

5-Oxobenz[cd]indole derivatives like **2** and the „Uhle Ketone“ **1** are prepared from the high pressure diene adduct **4**.

Ein wichtiges Zwischenprodukt für Synthesen in der Ergolin-Reihe ist das Keton **1** (Uhle-Keton)²⁾, wobei jedoch im Verlauf weiterer Umsetzungen leicht Umlagerungen in Naphthalinderivate eintreten^{1,3)}. Wir beschreiben hier die Darstellung eines ähnlichen Ketons **2**, von dem erwartet werden konnte, daß die Folgeprodukte sich nicht so leicht aromatisieren.

Aus dem unter Hochdruckbedingungen gut zugänglichen⁴⁾ Anhydrid **4** wurde die entsprechende (*endo*⁴⁾) Dicarbonsäure **5** und ihr Dimethylester **6** gewonnen. Im NMR-Spektrum von **6** fällt die Verschiebung des Signals von H_a gegenüber H_{a'} um 0.85 ppm nach niedrigerem Feld durch die benachbarte Nitrogruppe auf.

Die Dicarbonsäure **5** wurde mit nach verschiedenen Methoden hergestelltem „Diimin“ unter Erhaltung der Nitrogruppe zu **7** reduziert und eine Probe zu **8** verestert. Die Dicarbonsäure **7** konnte mit Bleitetraacetat in Pyridin⁵⁾ in 40proz. Ausb. zum Nitroolefin **9** umgesetzt werden. Nach Reduktion der Nitrogruppe und Acetylierung entsteht **10**, das sich durch Ozonisierung in über 90proz. Ausb. in das Benz[cd]indolin-Derivat **11** umwandeln läßt (vgl. I. c.¹⁾).

Durch Einwirkung von Acetanhydrid/Pyridin entsteht aus **11** das Enolacetat **3**, das beim Erhitzen mit Eisessig/Oxalsäure in Toluol¹⁾ unter Abspaltung von Essigsäure in das Benz[cd]indol-Derivat **12** übergeht.

Überraschenderweise erhält man **12** aus **3** auch mit Brom in CHCl₃, Äther oder Eisessig bei 4°C oder mit Pyridiniumperbromid in Pyridin. Das zugesetzte Brom wird hierbei schnell entfärbt, jedoch nur die bromfreie Verbindung **12** in 60–70proz. Ausb. erhalten.

¹⁾ I. Mitt.: H. Plieninger und W. Lehnert, Chem. Ber. 100, 2427 (1967).

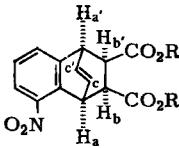
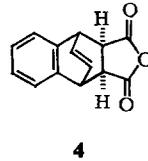
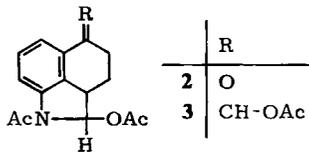
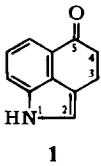
²⁾ F. C. Uhle, J. Amer. Chem. Soc. 71, 761 (1949).

³⁾ E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones und R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. 78, 3087 (1956).

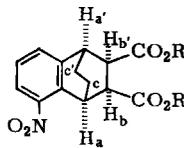
⁴⁾ W. H. Jones, D. Mangold und H. Plieninger, Tetrahedron 18, 267 (1962).

⁵⁾ C. A. Grob, M. Ohta und A. Weiss, Angew. Chem. 70, 343 (1958).

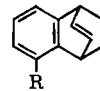
Der Mechanismus dieser „obskuren“ Reaktion ist vorderhand ungeklärt, und weitere Untersuchungen müßten zeigen, wo das positive Brom verblieben ist.



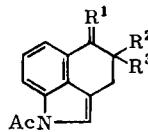
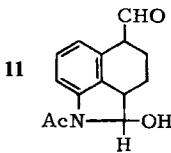
5: R = H
6: R = CH₃



7: R = H
8: R = CH₃



9: R = NO₂
10: R = NHAc



	R ¹	R ²	R ³
12	CH-OAc	H	H
13	O	H	H
14	O	Br	H
15	O	Br	Br

Ozonisiert man **3**, so gewinnt man in 95 proz. Ausbeute das gelbliche Keton **2**, das damit relativ leicht zugänglich wird. Die Struktur wurde auch durch Umwandlung über **13** in das bekannte 5-Oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenz[*cd*]indol (Uhle-Keton) (**1**) bewiesen.

Bei der Bromierung von **2** zeigt sich wieder, daß zuerst Essigsäure zum Indolsystem abgespalten wird. Dann erfolgt erst einfache bzw. zweifache Bromierung der 4-Stellung zu **14** bzw. **15**.

Da nach früheren Erfahrungen^{2,3)} weitere Umsetzungen an Indolderivaten wie **1** wegen des leichten Übergangs in Naphthalinderivate wenig aussichtsreich erschienen, wurden diese Versuche abgebrochen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachbeihilfe. Dem *Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie*, danken wir für finanzielle Zuwendung. Der *BASF-Aktiengesellschaft, Ludwigshafen*, sei für Chemikalien gedankt. *D. Schmalz* hat das Manuskript dankenswerterweise kritisch durchgesehen.

Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Varian A 60, 60 MHz-Gerät. — Schmelzpunkte, unkorrigiert: Heiztischmikroskop.

5-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1r,4c-äthano-2c,3c-naphthalindicarbonsäure-dimethylester (6): Man erhitzt 1.73 g (6 mmol) Dicarbonsäure **5**⁴⁾ vom Schmp. 185–187°C in 70 ml Methanol mit 1.5 ml Acetylchlorid 5 h unter Rückfluß. Schließlich engt man i. Vak. ein und nimmt den öligen Rückstand in Essigester auf. Die Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der gelbliche Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 153–155°C, Ausb. 1.36 g (72%). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.15 ppm (m, H_b, H_{b'}); 3.75 (s, 2CH₃); 4.45 (m, H_x); 5.3 (m, H_a); 6.75 (m, H_c, H_{c'}); 7.25–7.95 (m, 3 arom. H).

C₁₆H₁₅NO₆ (317.3) Ber. C 60.56 H 4.73 N 4.41 Gef. C 60.75 H 4.95 N 4.57

5-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1r,4c-äthano-2c,3c-naphthalindicarbonsäure (7)

a) Man suspendiert 1.16 g (4 mmol) **5**⁴⁾ und 1.6 g (8 mmol) azodicarbonsaures Kalium in 20 ml Methanol. Unter Rühren in Stickstoffatmosphäre läßt man während 12 h 1 g (17 mmol) Eisessig zutropfen. Dabei verblaßt die gelbe Farbe der Lösung und der pH-Wert nähert sich 7. Man dampft zur Trockene ein und digeriert den Rückstand zur Entfernung von Kaliumacetat mit wenig Wasser. Nach Trocknen über P₂O₅ erhält man 900 mg (77.5%) einer feinkristallinen Verbindung. Schmp. 152–153°C (aus Wasser). — IR (KBr): 3400, 3100 (OH), 1730 (C=O), 1530 cm⁻¹ (NO₂).

C₁₄H₁₃NO₆ (291.3) Ber. C 57.73 H 4.46 N 4.81 Gef. C 57.90 H 4.74 N 4.95

b) Man löst 2.89 g (10 mmol) **5** in 50 ml 2 N KOH und gibt bei 0°C während 2 h portionsweise 4.52 g (40 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure zu. Bei jeder Zugabe ist Trübung und Gasentwicklung zu beobachten, deren Beendigung vor der nächsten Zugabe abzuwarten ist. Man beläßt 12 h bei 4°C und 12 h bei 20°C. Schließlich säuert man unter Kühlen und Rühren mit 2 N HCl auf pH 1 an, wobei die Dicarbonsäure **7** in gelblichen Flocken ausfällt. Ausb. 2.4 g (82%), Schmp. 152–153°C. Manchmal, besonders nach längerem Stehenlassen, isoliert man noch eine isomere Säure vom Schmp. 218–222°C.

5-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1r,4c-äthano-2c,3c-naphthalindicarbonsäure-dimethylester (8): Die Veresterung erfolgt, wie bei **6** beschrieben. Aus 1.02 g (3.5 mmol) **7** Ausb. 900 mg (81%), Schmp. 145–146°C (Methanol). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.3 ppm (m, H_c); 2.3 (m, H_c); 2.85 (m, H_b, H_{b'}); 3.5 (m, H_x); 3.75 (s, 2CH₃); 4.3 (m, H_a); 7.35–7.95 (m, 3 arom. H).

C₁₆H₁₇NO₆ (319.3) Ber. C 60.19 H 5.33 N 4.38 Gef. C 60.46 H 5.37 N 4.53

5-Nitro-1,4-dihydro-1,4-äthanonaphthalin (9): Zu einer 70°C warmen Lösung von 2.91 g (10 mmol) **7** in 50 ml absol. Pyridin fügt man bei heftigem Rühren unter Argon auf einmal 8.9 g (20 mmol) Bleitetraacetat. Die Farbe schlägt sofort nach dunkelbraun um, und nach kurzer Zeit erfolgt Gasentwicklung. Diese dauert 1–2 min, worauf die Farbe über gelbbraun nach braunschwarz wechselt. Man kühlt auf 5°C ab und gießt in ein Gemisch aus 25 ml 25proz. Essigsäure und 150 ml Äther. Die schwarze wäßr. Phase wird nochmals 2–3 mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit verd. Salzsäure, verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Äthers zurückbleibende braune Öl wird an ca. 400 g Aluminiumoxid (Brockmann) mit Benzol chromatographiert, wobei **9** als zweite Zone eluiert wird. Nach Abdestillieren des Benzols bleibt **9** als bald kristallisierendes Öl zurück. Ausb. 0.8 g (38–40%) (Mittelwert von 40 Ansätzen). Analysenrein erhält man **9** durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel, Schmp. 45–47°C. — IR (KBr): 1510 cm⁻¹ (NO₂).

C₁₂H₁₁NO₂ (201.2) Ber. C 71.64 H 5.47 N 6.96 Gef. C 71.03 H 5.67 N 6.36

5-Amino-1,4-dihydro-1,4-äthanonaphthalin

a) Unter kräftigem Rühren versetzt man 1.0 g (5 mmol) **9** in 65 ml 75proz. Äthanol mit 16.68 g (60 mmol) Eisen(II)-sulfat · 7H₂O in 45 ml Wasser, erhitzt zum Sieden und läßt während 5 min 40 ml konz. Ammoniak zutropfen, wobei Eisen(III)-hydroxid ausfällt. Es wird noch 15 min unter Rückfluß erhitzt. Dann läßt man abkühlen, fügt 6.36 g (60 mmol) Natriumcarbonat zu und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Aus dem Rückstand extrahiert man das Amin mit Essigester im Soxhlet-Apparat. Der Extrakt wird mit wenig Kohle geklärt und i. Vak. eingedampft, wobei 735 mg (86%) eines bräunlichen Öls zurückbleiben. Eine Probe desamins wird in Äther gelöst und mit methanolischer Chlorwasserstoffsäure versetzt, wobei sofort ein farbloser Niederschlag ausfällt. Schmp. 218 – 220°C (aus Aceton).

C₁₂H₁₄N]Cl (207.7) Ber. C 69.39 H 6.74 Cl 17.11 N 6.79

Gef. C 69.24 H 6.92 Cl 17.19 N 6.93

b) In die heiße Lösung von 1.0 g (5 mmol) **9** in 65 ml 75proz. Äthanol werden 3.5 g (20 mmol) Natriumdithionit in 10 ml Wasser getropft, wobei sich der Ansatz trübt. Man kocht anschließend noch 1 h unter Rückfluß, engt i. Vak. zur Trockene, nimmt den Rückstand mit 50 ml Essigester auf und wäscht mehrere Male mit Wasser. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren i. Vak. bleiben 690 mg (80%) desamins zurück.

5-Acetylamino-1,4-dihydro-1,4-äthanonaphthalin (10): Man löst 855 mg (5 mmol) des vorstehend beschriebenenamins in 15 ml Pyridin und gibt bei 20°C 15 ml Acetanhydrid zu. Nach 12 h bei 20°C gießt man auf Eis, extrahiert 3 mal mit 30 ml Essigester, wäscht die vereinigten Extrakte mit 2 N HCl und mit Natriumcarbonatlösung und erhält nach Trocknen mit MgSO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels 960 mg (90%) eines schnell kristallisierenden Öls. Schmp. 127 – 129°C (aus Wasser). – IR (KBr): 3230 (NH), 1630 cm⁻¹ (C=O).

C₁₄H₁₅NO (213.3) Ber. C 78.87 H 7.04 N 6.57 Gef. C 78.81 H 7.26 N 6.63

1-Acetyl-2-hydroxy-1,2,2a,3,4,5-hexahydrobenz[cd]indol-5-carbaldehyd (11): Die Lösung von 106.5 mg (0.5 mmol) **10** in 50 ml Essigester und 5 ml Eisessig wird bei –75°C bis zur beginnenden Blaufärbung mit ca. 5proz. Ozon behandelt. Man versetzt anschließend sofort mit etwa 1 g Zinkstaub, schüttelt kräftig durch und rührt dann 20 min bei 50°C. Danach wird abgesaugt und das zurückbleibende überschüssige Zink mit Essigester gründlich ausgewaschen. Die Essigesterlösungen werden mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Anreiben. Ausb. 115 mg (94%).

2-Acetoxy-5-acetoxymethylen-1-acetyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydrobenz[cd]indol (3): Man läßt 1.22 g (5 mmol) **11** in einem Gemisch von 30 ml Pyridin mit 30 ml Acetanhydrid 20 h bei 20°C stehen, gießt auf Eis und arbeitet wie bei **10** auf. Ausb. 15 g (91%), Schmp. 166 – 167°C (aus Methanol). – IR (KBr): 1765, 1735, 1670 cm⁻¹ (C=O).

C₁₈H₁₉NO₅ (329.4) Ber. C 65.65 H 5.77 N 4.25 Gef. C 65.59 H 6.05 N 4.53

5-Acetoxymethylen-1-acetyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol (12)

a) Man destilliert ein Gemisch aus 120 ml Toluol, 60 ml Eisessig und 200 mg Oxalsäure bis zum Sdp. 104°C, versetzt mit 330 mg (1 mmol) **3** und destilliert langsam noch weitere 15 min. Der Rest des Lösungsmittels wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Essigester aufgenommen und mit 20 ml gesätt. Natriumcarbonatlösung und danach mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren i. Vak. bleibt ein gelbes Öl zurück, das sogleich kristallisiert. Schmp. 167 bis 168°C (aus Äthanol), Ausb. 242 mg (90%). – IR (KBr): 1700, 1750 cm⁻¹ (C=O).

C₁₆H₁₅NO₃ (269.3) Ber. C 71.37 H 5.57 N 5.20 Gef. C 71.18 H 5.44 N 5.08

b) Zu 165 mg (0.5 mmol) **3** in 2 ml Chloroform (oder Äther oder Eisessig) werden bei 4°C 80 mg (0.5 mmol) Brom in 3 ml Chloroform (oder Äther oder Eisessig) getropft. Das Brom wird jeweils

schnell entfärbt, erst am Schluß wird das Gemisch gelb. Man versetzt mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und rührt 3 h bei 20°C. Dann fügt man Äther zu, trennt die Phasen, wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Einengen i. Vak. bleibt ein bräunliches Öl zurück, das sogleich an Kieselgel mit Benzol/Äther (1 : 1) chromatographiert wird. Aus der zweiten Fraktion erhält man 79 mg (59%) einer gelben kristallinen Verbindung, Schmp. 167–168°C (aus Äthanol). Bei der Bromierung von 3 mit der molaren Menge 40proz. Pyridiniumperbromid in Pyridin oder Eisessig erhält man die gleiche Verbindung in 74proz. Ausbeute.

2-Acetoxy-1-acetyl-2,2a,3,4-tetrahydrobenz[cd]indol-5(1H)-on (2): Man ozonisiert 82 mg (0.25 mmol) 3 in 30 ml Essigester und 2 ml Eisessig, wie bei 11 beschrieben, und arbeitet ebenso auf. Ausb. 65 mg (95%), Schmp. 167–168°C (aus Äthanol). – IR (KBr): 1750, 1690 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (273.3) Ber. C 65.93 H 5.49 N 5.12 Gef. C 65.73 H 5.74 N 5.13

1-Acetyl-3,4-dihydrobenz[cd]indol-5(1H)-on (13): Man destilliert ein Gemisch aus 120 ml Toluol, 60 ml Eisessig und 200 mg Oxalsäure bis zum Sdp. 104°C. Jetzt gibt man 136 mg (0.5 mmol) 2 zu und destilliert langsam noch weitere 15 min. Der Rest des Lösungsmittels wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung schüttelt man mit Natriumcarbonatlösung und Wasser. Nach Trocknen und Abdestillieren i. Vak. bleibt ein gelbes Öl zurück, das beim Anreiben mit Äther kristallisiert. Ausb. 100 mg (94%), Schmp. 144 bis 145°C (Äthanol) (gelb). – IR (KBr): 1750, 1710 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213.2) Ber. C 73.23 H 5.16 N 6.57 Gef. C 72.96 H 5.10 N 6.60

3,4-Dihydrobenz[cd]indol-5(1H)-on (1): Man löst 106 mg (0.5 mmol) 13 in 5 ml einer 0.7 N Natriumäthylatlösung und läßt 1 h bei 20°C stehen. Dann gießt man in eine kalt gesättigte Ammoniumchloridlösung und schüttelt mit Essigester aus. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen mit MgSO_4 und Eindampfen i. Vak. bleiben 78 mg (91%) gelbe Kristalle zurück. Schmp. 165–166°C (aus Äthanol), Misch.-Schmp., IR und DC stimmen mit authent. Material überein²⁾.

1-Acetyl-4-brom-3,4-dihydrobenz[cd]indol-5(1H)-on (14): Man bromiert 273 mg (1 mmol) 2 mit 170 mg (1.05 mmol) Brom in 5 ml Eisessig oder Äther oder Chloroform und arbeitet, wie bei 12 beschrieben auf, nur daß man das Reaktionsgemisch präparativ dünnschichtchromatographisch (SiO_2 , Benzol/Äther 1 : 1) auftrennt. Aus der Zone mit dem R_F -Wert 0.75 lassen sich durch Extraktion mit Methylenchlorid 175 mg (60%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 146–148°C gewinnen. Die Verbindung zersetzt sich langsam.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ (292.1) Ber. Br 27.41 Gef. Br 27.25 Mol.-Masse 292 (MS)

1-Acetyl-4,4-dibrom-3,4-dihydrobenz[cd]indol-5(1H)-on (15): Man suspendiert 273 mg (1 mmol) 2 in 2 ml absol. Äther und gibt unter Rühren bei 10°C 320 mg (2 mmol) Brom auf einmal zu. Die zunächst entstehende Suspension verfärbt sich über gelb nach orangerot und setzt sich als schmierige Masse am Boden ab. Nach 30 min gießt man auf Eis und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die Essigesterlösung wird mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der gelbe Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 270 mg (73%), Schmp. 140–142°C. – IR (KBr): 1710 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$ (371.0) Ber. C 42.05 H 2.42 Br 43.13 N 3.77
Gef. C 42.12 H 2.62 Br 44.04 N 3.77

[471/75]