

## 19. Über Derivate des 4-Amino-5-oxy-benz(cd)indols.

25. Mitteilung über Mutterkornalkaloide<sup>1)</sup>.

von A. Stoll und J. Rutschmann.

(1. XII. 51.)

Im Zuge unserer Vorarbeiten zu einer Synthese der Lysergsäure beschrieben wir in der 22. Mitteilung dieser Reihe<sup>2)</sup> die Dehydrierung des 4-Amino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indols durch Luft-sauerstoff in alkalischer Lösung zum 4-Amino-5-oxy-benz(cd)indol<sup>3)</sup>. In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über eine zweite Synthese dieser interessanten Verbindung und über damit zusammenhängende Versuche.

Das Ausgangsmaterial für die Untersuchung war das 1-Acetyl-4-amino-5-oxy-benz(cd)indolin (II), das wir aus 1-Acetyl-5-oxy-benz(cd)indolin (I)<sup>4)</sup> durch Kupplung mit Phenyl diazoniumchlorid und anschliessende Reduktion des roten Azofarbstoffes herstellten. Diese Methode zur Einführung der Aminogruppe ist der Nitrierung oder Nitrosierung wegen ihres einheitlichen Verlaufes in bezug auf die Stellung des neuen Substituenten überlegen.

Das in guter Ausbeute erhaltene Aminophenol II, das durch sein N,N'-Diacetylderivat III und durch seine Benzylidenverbindung charakterisiert wurde, erwies sich erwartungsgemäss als sehr sauerstoffempfindlich. Sogar das krist. Produkt färbte sich beim Aufbewahren an der Luft tief dunkelbraun; beim Lösen der reinen Substanz in verdünnter Lauge trat fast momentan eine violettrote Färbung auf, die sich beim Schütteln mit Luft rasch vertiefte. Diese Reaktion zeigte demnach denselben Aspekt wie die Dehydrierung des 4-Amino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indols<sup>5)</sup>. Es liess sich denn auch aus der Lösung nach Ansäuern mit Essigsäure das 4-Amino-5-oxy-benz(cd)indol (IV) ausschütteln und in Form seines prächtig krist. goldgelben Diacetylderivates V charakterisieren.

Das Diacetylderivat V lieferte bei kurzem Erwärmen mit Lauge das N-Monoacetylderivat VI, das mit der früher<sup>5)</sup> auf anderem Weg gewonnenen Substanz identisch ist. Durch katalytische Hydrierung mit Platin in alkoholischer Lösung liess sich die Verbindung in das Indolin-Derivat zurückverwandeln. Sie nahm genau 1 Mol Wasser-

<sup>1)</sup> 24. Mitteilung, Helv. **34**, 1544 (1951).

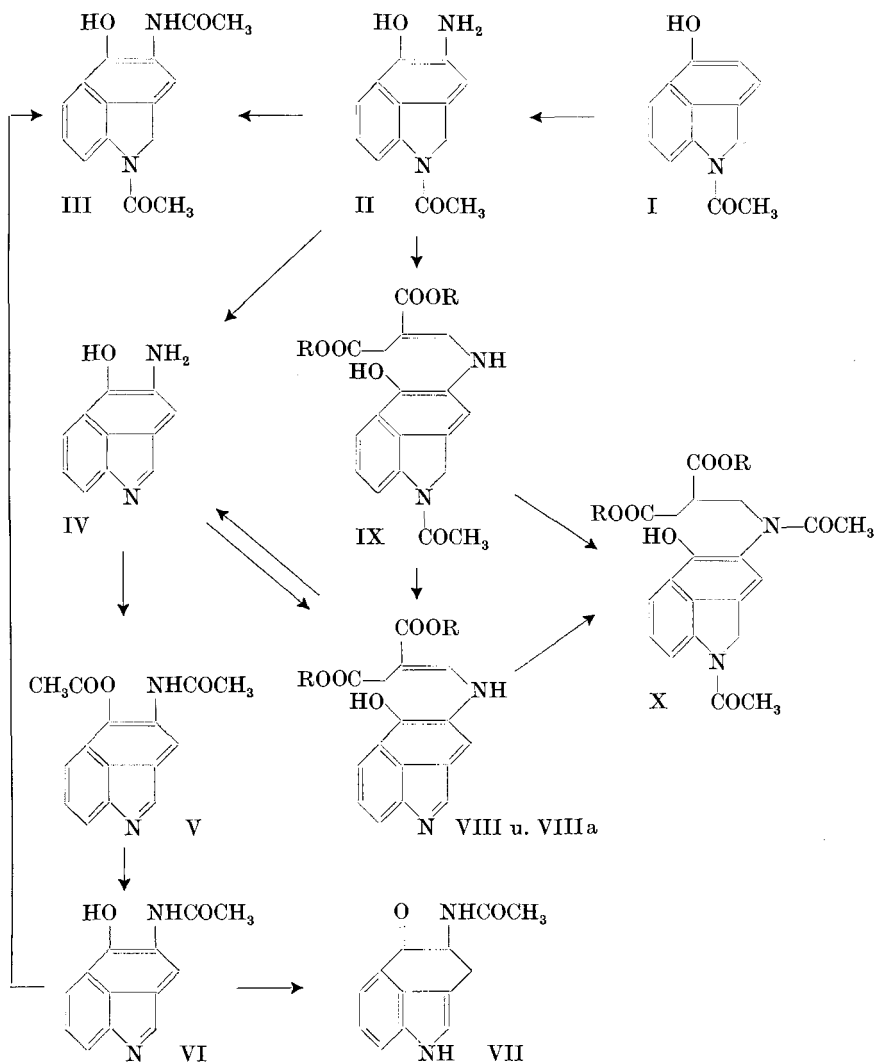
<sup>2)</sup> Helv. **33**, 2257 (1950).

<sup>3)</sup> Wir ziehen die vom Ring Index angegebene Bezeichnung Benz(cd)indol der von C. A. Grob und Mitarb. (Exper. **7**, 373 (1951)) verwendeten Benennung Benz(cd)indolenin vor.

<sup>4)</sup> C. A. Grob & J. Voltz, Helv. **33**, 1796 (1950).

<sup>5)</sup> A. Stoll, J. Rutschmann & Th. Petrzilka, Helv. **33**, 2257 (1950).

stoff auf und ging in das 4-Acetylamino-5-oxy-benz(cd)indolin über, das als Acetylderivat III identifiziert werden konnte. Das freie 4-Acetylamino-5-oxy-benz(cd)indolin war äusserst sauerstoffempfindlich, lieferte aber in Berührung mit Luft nicht blaue Farbstoffe, wie sie bei andern Verbindungen dieser Reihe auftreten<sup>1)</sup>, sondern wieder das gelbe Ausgangsmaterial VI.



Es war nun zu prüfen, ob sich das 4-Acetylamino-5-oxy-benz(cd)indolin nach der Methode von *C. A. Grob*<sup>2)</sup> in 4-Acetylamino-5-keto-

<sup>1)</sup> *A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann, Helv. 33, 2254 (1950).*

<sup>2)</sup> *C. A. Grob & J. Voltz, Helv. 33, 1796 (1950).*

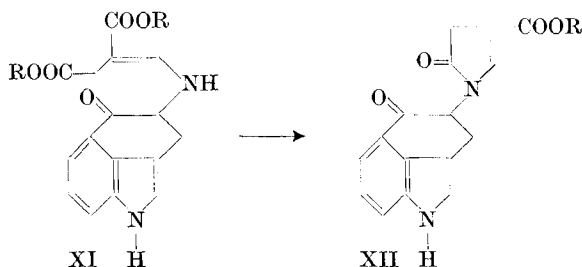
1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol (VII) umlagern lässt. Da die Darstellung der freien Benzindolinbase in Substanz wegen ihrer ausgeprägten Unbeständigkeit nicht in Frage kam, versuchten wir, die Hydrierung des 4-Acetylamino-5-oxy-benz(cd)indols (VI) zum Indolin und dessen Umlagerung zum Acetylaminoketon VII in einer Stufe durchzuführen. Wir schüttelten eine Lösung von VI in Xylol und Tetralin bei Siedetemperatur mit Palladiumkatalysator in Wasserstoffatmosphäre und erhielten in geringer Ausbeute tatsächlich das von uns früher bereits auf anderem Wege dargestellte<sup>1)</sup> Acetylaminoketon VII, das als solches und als p-Nitrophenylhydrazon mit authentischem Material identifiziert wurde. Damit steht im Prinzip ein neuer Weg zur Synthese von 4-Amino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indolen offen.

Durch Kondensation des 4-Amino-5-oxy-benz(cd)indols (IV) mit Formylbernsteinsäureester stellten wir die uns ebenfalls schon bekannte Verbindung VIII her<sup>1)</sup>. Diese wurde andererseits auch aus dem Kondensationsprodukt IX des 1-Acetyl-4-amino-5-oxy-benz(cd)indolins (II) mit Formylbernsteinsäureester durch Dehydrierung in verdünnter, wässrig-alkoholischer Lauge mit Luftsauerstoff erhalten. Dabei entstand ausserdem in etwa gleicher Ausbeute eine ebenfalls rote, isomere Verbindung VIIIa, die sich beim Umkristallisieren aus heissem Alkohol stets zum Teil in die offenbar stabilere Form VIII umwandelte. Beide Substanzen wurden durch kurzes Erwärmen mit verdünnter Säure zu 4-Amino-5-oxy-benz(cd)indol (IV) hydrolysiert. Es scheint demnach nur die Doppelbindung in der Seitenkette für die Isomerie verantwortlich zu sein. Eine eindeutige Entscheidung zwischen den beiden sich aus dieser Feststellung theoretisch ergebenden Möglichkeiten, nämlich Diastereomerie an der Doppelbindung in der Enaminform VIII oder aber Enamin-Aldimin-Tautomerie ist auf Grund des heute vorliegenden Materials noch nicht möglich. Beide Isomeren liessen sich mit Acetanhydrid-Pyridin in orangegelbe, voneinander verschiedene Monoacetylderivate überführen, die in Alkali unlöslich waren, mit Diazomethan nicht reagierten und somit die Acetylgruppe wahrscheinlich an der phenolischen Hydroxylgruppe tragen. Interessanterweise liessen sich die beiden Acetylverbindungen in kleiner Menge auch aus der alkalischen Dehydrierungslösung von IX isolieren.

Das Benz(cd)indolinderivat IX und die Verbindung VIII sowie deren Isomeres VIIIa lieferten bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Acetanhydrid unter Absättigung der Doppelbindung in der Seitenkette und im Falle der beiden Benz(cd)indolverbindungen der 1,2-Doppelbindung bei gleichzeitiger Acetylierung der entstehenden basischen Stickstoffatome die blassgelbe Verbindung X.

<sup>1)</sup> A. Stoll, J. Rutschmann & Th. Petrzilka, *Helv.* **33**, 2257 (1950).

Wir möchten bei dieser Gelegenheit die von uns früher<sup>1)</sup> als wahrscheinlich angenommene Formulierung des aus der Verbindung XI gewonnenen Zyklisierungsproduktes als Ergoldiendicarbonsäurederivat zugunsten der Pyrrolonformel XII korrigieren. Es zeigte sich, dass die Verbindung für eine Carbonsäure viel zu schwach sauer ist und bei der katalytischen Hydrierung trotz Aufnahme von zwei Molen Wasserstoff keine basischen Produkte liefert. Dieses Ergebnis ist auf Grund der früheren Formulierung nicht, mit der neuen aber leicht erklärlich. Die in XII noch enthaltene Ketogruppe kann mit chemischen Mitteln nicht nachgewiesen werden, was wahrscheinlich auf sterische Behinderung ihrer Reaktionsfähigkeit durch den grossen Pyrrolonrest zurückgeführt werden muss.



### Experimenteller Teil.

1. 1-Acetyl-4-amino-5-oxy-benz(cd)indolin (II). 21,3 g (1/10 Mol) 1-Acetyl-5-oxy-benz(cd)indolin (I) wurden in 100 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und 500 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Beim Zusatz von 30 g kalzinierter Soda fiel meist das Natriumsalz des Phenols aus. Man kühlte durch Zugabe von Eis auf 0°, tropfte im Verlauf von 5 Min. eine auf die übliche Art bereitete Lösung der äquivalenten Menge von diazotiertem Anilin zu und rührte anschliessend noch 30 Min. Die Suspension des violettrotten Azofarbstoffs wurde auf ca. 80° erwärmt, wodurch sie eine leicht filtrierbare Form annahm, und dann abgentscht.

Zur Reduktion löste man den noch feuchten Filterkuchen in einem Gemisch von 600 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und 300 cm<sup>3</sup> Alkohol, setzte 100 g festes Natriumdithionit zu und erwärmte die Mischung rasch zum Sieden. Nach kurzem Kochen wurde die nun bräunliche Lösung mit Eisessig neutralisiert, mit 300 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und durch eine dünne Schicht von Entfärbungskohle rasch filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats krist. das Aminophenol in Form von bräunlichen Kristalldrusen, die mit Wasser gewaschen nach dem Trocknen 19,5 g (85% d. Th.) wogen. Zur Analyse wurde die bereits praktisch reine Substanz aus Methanol umkristallisiert und in schwach bräunlich angefärbten Blättchen vom Smp. 213—214° erhalten.

$C_{13}H_{12}O_2N_2$	Ber. C 68,40	H 5,30	N 12,27%
(228,24)	Gef. „ 68,21	„ 5,02	„ 12,29%

Beim kurzen Kochen des Aminophenols mit Benzaldehyd in alkoholischer Lösung entsteht die Benzylidenverbindung, die aus Alkohol in gelben Nadelchen vom Smp. 230° kristallisiert.

$C_{20}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 75,93	H 5,10	N 8,86%
(316,34)	Gef. „ 76,07	„ 4,99	„ 8,70%

<sup>1)</sup> Helv. 33, 2259 (1950).

Das Aminophenol II liefert mit Acetanhydrid und Pyridin in der Wärme ein schwer trennbares Gemisch von Acetylderivaten. Durch kurzes Erwärmen mit verdünnter Natronlauge wird das einheitliche 1-Acetyl-4-acetylamino-5-oxy-benz(cd)indolin (III) vom Smp. 249—251° erhalten.

$C_{15}H_{14}O_3N_2$	Ber. C 66,65	H 5,22	N 10,37	$CH_3CO$ 31,82%
(270,28)	Gef. „ 66,62	„ 5,08	„ 10,43	„ 32,19%

2. 4-Acetylamino-5-acetoxy-benz(cd)indol (V). 1,0 g 1-Acetyl-4-amino-5-oxy-benz(cd)indolin (II) wurde in 100 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge aufgenommen, wobei sofort eine rotviolette Färbung einsetzte. Beim Durchleiten von Luft während 10 Min. nahm die Lösung bald eine tiefrote Farbe an. Sie wurde nun mit Essigsäure neutralisiert und mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Da das freie Aminophenol schwer kristallisierte, wurde der beim Eindampfen der Essigesterlösung hinterbleibende rote Rückstand direkt mit Acetanhydrid in der Wärme umgesetzt. Das so erhaltene Diacetylderivat V bildete prächtige goldgelbe Nadeln, die sich beim Erhitzen in der Kapillare von ca. 190° an zersetzten.

$C_{15}H_{12}O_3N_2$	Ber. C 67,15	H 4,51	N 10,44%
(268,26)	Gef. „ 67,07	„ 4,69	„ 10,39%

3. 4-Acetylamino-5-oxy-benz(cd)indol (VI). Das Diacetylderivat V liess sich durch kurzes Erwärmen mit verdünnter Natronlauge partiell verseifen. Das beim Ansäuern der Lösung mit verdünnter Salzsäure ausfallende Monoacetat VI krist. aus Essigester in schönen, tiefgelben Nadeln vom Smp. 254—256°.

$C_{13}H_{10}O_2N_2$	Ber. C 69,01	H 4,45	N 12,37%
(226,22)	Gef. „ 68,92	„ 4,62	„ 12,28%

Der Mischsmp. mit dem früher erhaltenen, etwas dunkler orange gefärbten Präparat<sup>1)</sup> zeigte keine Depression.

4. Hydrierung des 4-Acetylamino-5-oxy-benz(cd)indols (VI). 450 mg dieser Substanz wurden in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol mit 100 mg Platinkatalysator hydriert, wobei in 20 Min. die einem Mol entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen wurde, und sich die ursprünglich intensiv gelbe Lösung entfärbte. Die unter Ausschluss von Luft filtrierte und eingedampfte Lösung hinterliess das sehr empfindliche Benz(cd)indolin-derivat, das durch schwaches Erwärmen mit Acetanhydrid in Chloroformlösung in 1-Acetyl-4-acetylamino-5-oxy-benz(cd)indolin (III) vom Smp. 249—251° übergeführt wurde. Ein Mischsmp. mit dem im 1. Abschnitt beschriebenen Präparat gab keine Depression.

In einem gleich ausgeführten Hydrierungsansatz wurde das primäre Produkt nicht acetyliert, sondern dem Einfluss des Luftsauerstoffs überlassen, wobei sich die Lösung wieder gelb färbte. Durch Chromatographie konnte als einziges kristallisierbares Produkt das Ausgangsmaterial VI isoliert werden.

5. 4-Acetylamino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(cd)indol(VII). 500 mg 4-Acetylamino-5-oxy-benz(cd)indol wurden mit 250 mg Palladiummohr in einer Mischung von 25 cm<sup>3</sup> Xylol und 25 cm<sup>3</sup> Tetralin unter Durchleiten von Wasserstoff bei Siedetemperatur geschüttelt. Nach 8 Std. liess man erkalten, filtrierte den Katalysator ab und versetzte die dunkle Lösung mit dem vierfachen Volumen Petroläther. Der Niederschlag wurde abgenutscht, in Chloroform aufgenommen und an einer Säule von 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die erste durchlaufende, blassgelbe Zone lieferte 50 mg eines gelben Eindampfrückstandes, der aus Essigester krist. Durch Umkrist. aus Essigester und endlich aus Methylenchlorid erhielt man wenige mg des Acetylamino-ketons VII, das sich durch Smp., Mischsmp., die blaue Keller-Reaktion und durch sein p-Nitrophenylhydrazon als mit dem früher beschriebenen Präparat<sup>2)</sup> identisch erwies. Aus den späteren goldgelben Eluaten des Chromatogramms kristallisierten ca. 200 mg Ausgangsmaterial VI.

<sup>1)</sup> Helv. 33, 2260 (1950).

<sup>2)</sup> Helv. 33, 2259 (1950).

6. Kondensationsprodukt VIII aus 4-Amino-5-oxy-benz(cd)indol und Formylbernsteinsäureester. 1,0 g 1-Acetyl-4-amino-5-oxy-benz(cd)indolin wurde, wie unter 2. beschrieben, mit Luft behandelt und das Dehydrierungsprodukt IV aus der angesäuerten Lösung mit Essigester ausgeschüttelt. Beim Eindampfen hinterblieb ein roter Rückstand, der mit 1 cm<sup>3</sup> Formylbernsteinsäure-diäthylester in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol eine Std. gekocht wurde. Man dampfte zur Trockne, nahm den Rückstand mit Chloroform auf und chromatographierte an Aluminiumoxyd. Die in der Säule entwickelte dunkelrote Zone wurde durch Zusatz von ½% Alkohol zur Waschflüssigkeit eluiert und der Eindampfrückstand aus Alkohol kristallisiert. VIII erschien in rhombischen, dunkelroten Blättchen mit grünem Oberflächenglanz und zeigte den Smp. 202—204°. Sie war in jeder Beziehung identisch mit dem früher dargestellten Präparat<sup>1)</sup>.

7. Kondensation von II mit Formylbernsteinsäureester zu IX. 10 g Aminophenol II wurden mit 12 g Formylbernsteinsäure-diäthylester in 250 cm<sup>3</sup> Alkohol 2 Std. am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten bildete sich ein dicker Kristallbrei des Kondensationsproduktes IX in Form feiner, rosa- bis kupferfarbiger Blättchen, die abgenutscht und getrocknet 16 g (89% d. Th.) wogen. Die in den meisten Lösungsmitteln sehr schwer lösliche Substanz wurde in einem Gemisch von Chloroform und Alkohol gelöst, worauf beim Abdestillieren des Chloroforms die reine Verbindung vom Smp. 227—229° auskristallisierte.

C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 64,06	H 5,87	N 6,79	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 21,85%
(412,43)	Gef. „ 64,16	„ 5,76	„ 6,99	„ 20,83%

8. Dehydrierung von IX zu den Isomeren VIII und VIIIa. 5,0 g IX löste man in einer Mischung von 250 cm<sup>3</sup> Alkohol und 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und leitete während 10 Min. einen kräftigen Luftstrom ein. Dann wurde die tiefrote Lösung durch Zugabe von 20 cm<sup>3</sup> Eisessig angesäuert, stark eingeengt und nach Verdünnen mit Wasser mit Chloroform extrahiert. Die mit Natriumhydrogencarbonat säurefrei gewaschene Lösung chromatographierte man an 250 g Aluminiumoxyd. Zuerst erschien im Eluat ein schwer trennbares Gemisch der weiter unten beschriebenen Acetylprodukte. Dann folgte eine starke, karminrote Schicht A und schliesslich eine dunkelrote Zone B.

Das Eluat der Zone A hinterliess beim Eindampfen 1,2 g eines Rückstandes, der aus Essigester leicht kristallisierte. Die karminroten Prismen der Verbindung VIIIa zeigten den Smp. 186—188°.

C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 65,20	H 5,47	N 7,60	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 24,46%
(368,38)	Gef. „ 64,89	„ 5,53	„ 7,72	„ 23,97%

Wurde die Verbindung aus heissem Alkohol umkristallisiert, so erschienen im Kristalliat in Form der charakteristischen glänzenden Blättchen kleine Mengen des Isomeren VIII, die beim erneuten Chromatographieren eine der Zone B entsprechende dunkelrote Schicht bildeten.

Das Eluat von B lieferte 1,2 g der prächtigen Kristalle von VIII, die den Smp. 202—204° zeigten und auch sonst völlig mit auf anderem Wege gewonnenen Präparaten übereinstimmten.

9. Acetylderivat von VIII. Auf 1,0 g der Substanz VIII in 20 cm<sup>3</sup> Pyridin liess man 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid bei Zimmertemperatur während 2 Std. einwirken. Dann versetzte man die Lösung mit Eis und nutschte das ausgefallene Produkt nach einigem Stehen ab. Es kristallisierte aus Essigester in schönen, orangefarbenen Spiessen vom Smp. 222—225°.

C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 64,38	H 5,40	N 6,83	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 21,96	CH <sub>3</sub> CO 10,49%
(410,41)	Gef. „ 64,73	„ 5,87	„ 7,08	„ 22,03	„ 11,02%

<sup>1)</sup> Helv. 33, 2260 (1950).

10. Acetylderivat von VIIIa. Auf 300 mg chromatographisch einheitliche Substanz VIIIa in 7 cm<sup>3</sup> Pyridin liess man 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 2 Std. bei Zimmertemperatur einwirken. Das nach dem Versetzen mit Eis ausfallende Produkt wurde aus einem Gemisch von Essigester und Methylenchlorid umkristallisiert: prächtige, goldgelbe Nadeln vom Smp. 176–180°.

C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 64,38	H 5,40	N 6,83	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 21,96	CH <sub>3</sub> CO 10,49%
(410,41)	Gef. „ 64,59	„ 5,62	„ 6,81	„ 22,12	„ 10,26%

11. Hydrierung von IX. 1,0 g der Substanz IX wurde in 150 cm<sup>3</sup> Eisessig in Gegenwart von 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und 200 mg Platinkatalysator unter Normalbedingungen hydriert. Nach 60 Min. war ein Mol. Wasserstoff aufgenommen, ohne dass die Hydrierung zum Stillstand gekommen wäre. Das Schütteln wurde unterbrochen und die Lösung in Wasserstoffatmosphäre zum beginnenden Sieden erhitzt. Dann filtrierte man den Katalysator ab und verdampfte die fast farblose Lösung i. V. zur Trockne. Den Eindampfrückstand nahm man in wenigen cm<sup>3</sup> Essigester auf, verdünnte die warme Lösung mit dem gleichen Volumen Äther und liess unter Kratzen mit dem Glasstab erkalten. Das Produkt kristallisiert langsam aus; es wurde nach einigen Std. abgenutscht und nochmals auf die gleiche Art umkristallisiert. Man erhielt 600–700 mg leicht gelbliche Kristalle der Verbindung X vom Smp. 147–149°.

C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 63,14	H 6,18	N 6,14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O 19,74	CH <sub>3</sub> CO 18,42%
(456,48)	Gef. „ 63,43	„ 6,52	„ 6,31	„ 19,65	„ 18,65%

12. Hydrierung von VIII und VIIIa. 370 mg der Substanz VIII wurden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid bei Gegenwart von 150 mg Platin hydriert. In wenigen Min. wurde unter weitgehender Entfärbung der Lösung ein erstes, dann etwas langsamer ein zweites Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde darauf wie oben aufgearbeitet und lieferte die Verbindung X mit dem Smp. 147–149°.

Das Isomere VIIIa wurde genau gleich behandelt und zeigte in seinem Verhalten keine Unterschiede gegenüber der Verbindung VIII.

### Zusammenfassung.

Es wird über die Darstellung des 1-Acetyl-4-amino-5-oxy-benz(ed)indolins und dessen Überführung in verschiedene Derivate des Benz(ed)indols berichtet. Diese lassen sich durch Hydrierung in die entsprechenden Benz(ed)indoline zurückverwandeln. Durch Hydrierung des 4-Acetylamino-5-oxy-benz(ed)indols und anschliessende Isomerisierung wurde 4-Acetylamino-5-keto-1,3,4,5-tetrahydro-benz(ed)indol erhalten.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium  
„Sandoz“, Basel.