

SUMMARY

The authors have studied the reduction of naphptostyryl (I, R = H) and of the corresponding 4-methoxy derivative IIIa by amalgamated sodium in water to 2a, 3, 4, 5-tetrahydronaphptostyryl (II, R = H) and its 4-keto derivative IV, respectively.

Institut für organische Chemie der Universität Basel

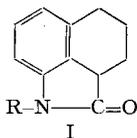
187. Umwandlung von 2a, 3, 4, 5-Tetrahydronaphptostyryl in 1, 3, 4, 5-Tetrahydrobenz[cd]indol. Benz[cd]indol-Reihe

7. Mitteilung

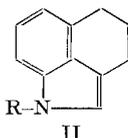
von C. A. Grob, W. Meier und E. Renk

(13. VII. 61)

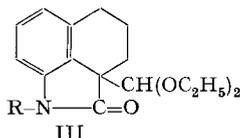
Die Verwendung von Derivaten des Tetrahydronaphptostyryls (Ia) zur Synthese von Ergolin-Derivaten¹⁾ setzt die Kenntnis von Methoden zur Überführung eines Oxindol-Systems in das Indol-System des 1, 3, 4, 5-Tetrahydrobenz[cd]indols (IIa) voraus. Im folgenden werden drei solche Methoden beschrieben, von welchen besonders die erste allgemeinere Bedeutung besitzen dürfte²⁾.



a) R = H



b) R = COCH₃



c) R = CH₂C₆H₅

Bekanntlich setzen sich Verbindungen mit aktivierten Methylengruppen mit Orthoameisensäureestern und Acetanhydrid zu Acetalen um, welche aber meist schon während der Reaktion unter Alkoholabspaltung in Enoläther übergehen³⁾:



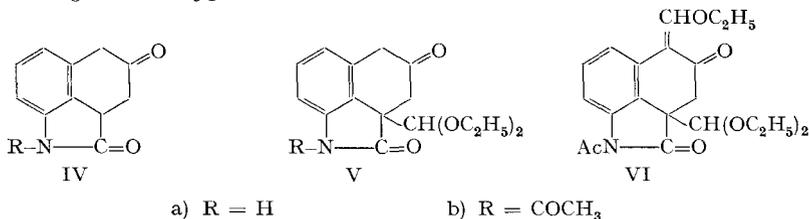
Bei der Umsetzung von Tetrahydronaphptostyryl (Ia) bzw. dessen N-Acetyl-derivat Ib¹⁾ mit Orthoameisensäure-äthylester und Acetanhydrid entstand 1-Acetyl-2a-diäthoxymethyl-tetrahydronaphptostyryl (IIIb), im ersten Fall allerdings weniger glatt. Bei diesem Acetal unterbleibt aus strukturellen Gründen eine Alkoholabspaltung. Im Falle des 1-Acetyl-4-keto-tetrahydronaphptostyryls (IVb)¹⁾, welches zwei enolisierbare Carbonylgruppen enthält, wurde bei kurzer Reaktionsdauer nur *eine* Acetalgruppe eingeführt, und zwar in der 2a-Stellung unter Bildung von Vb. Bei längerer Reaktionszeit trat zudem Äthoxymethylierung in 5-Stellung zu VI ein. Somit erweist sich die 2a-Stellung als die reaktivere.

¹⁾ 6. Mitteilung: C. A. GROB, H. KAPPELER & W. MEIER, *Helv.* **44**, 1517 (1961).

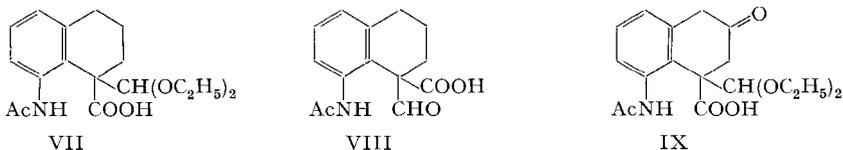
²⁾ Vgl. Schweizerische Prioritätsanmeldung vom 2. 7. 1957.

³⁾ L. CLAISEN, *Liebigs Ann. Chem.* **297**, 1 (1897).

Die Diäthoxymethyl-Gruppe in IIIb bzw. Vb lässt sich durch kurzes Erwärmen mit äthanolischer Salzsäure wieder abspalten, wobei unter gleichzeitiger Desacetylierung¹⁾ die Tetrahydronaphtostyryle Ia bzw. IVa entstehen. Diese reversible Diäthoxymethylierung⁴⁾ eignet sich zur vorübergehenden Blockierung der 2a-Stellung in Verbindungen vom Typus I.



Die Acetalgruppe in 2a-Stellung der Verbindung IIIb kann indessen zur Umwandlung des Oxindol-Systems in ein Indol-System verwendet werden. Mit wässriger Natronlauge wird hauptsächlich der Lactamring unter Bildung der Acetalsäure VII geöffnet. Im Gegensatz zum N-Acetyl-tetrahydronaphtostyryl (Ib), bei welchem unter diesen Bedingungen nur Ringöffnung beobachtet wird¹⁾, findet bei IIIb auch Desacetylierung zum Lactam IIIa in 31-proz. Ausbeute statt, was auf eine Hinderung der Lactam-Carbonylgruppe durch die Diäthoxymethyl-Gruppe hinweist. Bei der analogen Hydrolyse der Verbindung Vb entsteht die Ketoacetal-säure IX (85%) neben wenig Ketolactam Va (9%). Bemerkenswerterweise ist das Ausmass dieser Desacetylierung zu Va bei der Aminolyse mit Ammoniak in Äthanol grösser, nämlich 68%.

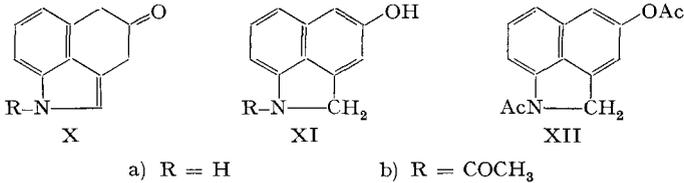


Wird nun die Acetalsäure VII mit verd. Salzsäure erwärmt, so entsteht in guter Ausbeute das als Pikrat isolierbare 1-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol IIb. Intermediär wird zweifellos die β -Aldehydsäure VIII gebildet, die unter Decarboxylierung ringgeschlossen wird⁵⁾. Durch Hydrolyse mit verd. Sodalösung geht IIb in 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol (IIa) über. Diese Verbindung entsteht auch direkt aus dem Lactam IIIa, wenn es zunächst mit Natronlauge geöffnet und anschliessend mit Säure behandelt wird. In diesem Fall erfordert die Öffnung des Lactamringes drastischere Bedingungen als bei der Verbindung Ia ohne Acetalgruppe¹⁾, was auf eine sterische Hinderung der alkalischen Hydrolyse durch den Substituenten in 2a-Stellung zurückgeführt werden kann.

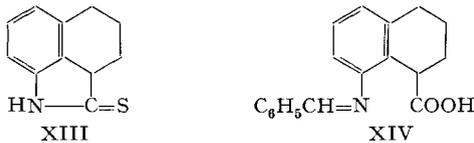
⁴⁾ Es handelt sich um die säurekatalysierte Anlagerung bzw. Abspaltung des relativ stabilen Carboxonium-Ions $\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2^+$; vgl. H. W. Post & E. R. ERICKSON, J. org. Chem. 2, 260 (1938).

⁵⁾ Kürzlich ist von E. WENKERT, B. S. BERNSTEIN & J. H. UDELHOFEN, J. Amer. chem. Soc. 80, 4899 (1958), gezeigt worden, dass die Oxime von 3-Acetyl-oxindolen, nicht aber letztere Verbindungen selbst, unter hydrolytischen Bedingungen in 2-substituierte Indole übergehen.

Bei der analogen Überführung der Ketoacetalsäure IX in 4-Keto-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol (Xa) bzw. dessen N-Acetylderivat Xb war in Anbetracht des Verhaltens ähnlich gebauter Benz[cd]indole in saurer Lösung⁶⁾ mit einer Folge-reaktion zum 4-Hydroxy-benz[cd]indolin (XIa bzw. XIb) zu rechnen. Die Hydrolyse der Ketoacetalsäure IX mit verd. Salzsäure führte in der Tat bereits bei Raumtemperatur zu blaugrünen, amorphen Substanzen, bei welchen es sich offensichtlich



um die typischen Oxydationsprodukte eines Benz[cd]indolins⁷⁾ handelte. Wurde nämlich die Ketoacetalsäure IX mit Salzsäure hydrolysiert und das Rohprodukt anschliessend mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert, so konnte eine neutrale Verbindung isoliert werden, bei welcher es sich auf Grund der Zusammensetzung und des UV.-Spektrums um das bekannte 1-Acetyl-4-acetoxy-benz[cd]indolin (XII)⁸⁾ handelte. Somit lagern sich das 4-Keto-benz[cd]indol (Xa) bzw. sein N-Acetyl-derivat Xb bereits bei der Bildung unter Enolisierung und Prototropie in das entsprechende 4-Hydroxybenz[cd]indolin XIa bzw. XIb um.



Ein zweiter Weg zur Umwandlung des Tetrahydronaphtostyrils (Ia) in Tetrahydrobenz[cd]indol (IIa) führt über das Thioamid XIII, welches durch Einwirkung von Phosphorpentasulfid in Pyridin⁹⁾ auf Ia, in allerdings nicht einheitlicher Form, erhalten wurde. Bei der Desulfurierung des Rohproduktes mit RANEY-Nickel entsteht in guter Ausbeute das Benz[cd]indol IIa.

Schliesslich wurde die Reduktion von Ia bzw. Ib mit Lithiumaluminiumhydrid untersucht. Im ersten Fall konnten neben viel Ausgangsmaterial nur ca. 10% Tetrahydrobenzindol IIa isoliert werden¹⁰⁾. Beim N-Acetyl-tetrahydronaphtostyril Ib betrug die Ausbeute an IIa 27%. Viel einheitlicher verlief die Reduktion beim 1-Benzyl-tetrahydronaphtostyril Ic, welches durch Hydrierung der Benzalverbindung XIV von 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphtoesäure¹⁾ und anschlies-

⁶⁾ C. A. GROB & P. PAYOT, *Helv.* **36**, 839 (1953); *Experientia* **7**, 373 (1951); A. STOLL & TH. PETRZILKA, *Helv.* **35**, 148 (1952).

⁷⁾ C. A. GROB & J. VOLTZ, *Helv.* **33**, 1796 (1950); A. STOLL, TH. PETRZILKA & J. RUTSCHMANN, *Helv.* **33**, 2254 (1950).

⁸⁾ A. STOLL & TH. PETRZILKA, *Helv.* **36**, 1125 (1953). Diese Autoren fanden allerdings einen etwas höheren Schmelzpunkt.

⁹⁾ E. KLINGSBERG & D. PAPA, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4988 (1951).

¹⁰⁾ H. PLIENINGER & G. WERST, *Angew. Chem.* **70**, 272 (1958), haben kürzlich in ähnlicher Weise 3-Benzyl-oxindol in 3-Benzylindol übergeführt.

sende Lactamisierung erhalten wurde¹¹⁾). Das erhaltene 1-Benzyl-tetrahydrobenzindol IIc war ölig und lieferte kein kristallisierbares Pikrat. Es liess sich aber mit Natrium in flüssigem Ammoniak glatt zu IIa reduktiv spalten¹²⁾. Obige Resultate stehen im Einklang mit den Befunden von JULIAN & PRINTY¹³⁾, welche N-Alkyl-oxindole, nicht aber Oxindol selbst, mit Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute zu den entsprechenden Indolen reduzieren konnten.

Wir danken der HACO AG., Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1-Acetyl-2a-diäthoxymethyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (IIIb). – a) *Aus Ib*. 6,0 g 1-Acetyl-tetrahydronaphostyryl (Ib), 8,4 g Orthoameisensäure-äthylester und 12,0 g Acetanhydrid wurden 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde zweimal mit Benzol abgedampft und der kristalline Rückstand aus Isopropanol umgelöst: 6,9 g IIIb als farblose, glänzende Nadeln, Smp. 124–126°.

$C_{18}H_{23}O_4N$ (317,37) Ber. C 68,12 H 7,31 N 4,41% Gef. C 68,80 H 7,54 N 4,64%

b) *Aus Ia*. 0,50 g Tetrahydronaphostyryl (Ia), 1,7 g Orthoameisensäure-äthylester und 1,5 g Acetanhydrid wurden 5 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand zweimal mit Benzol abgedampft. Kristallisation aus Isopropanol lieferte 0,41 g IIIb als farblose Kristalle, Smp. 119–125°.

1-Acetyl-2a-diäthoxymethyl-4-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (Vb). 20,0 g 1-Acetyl-4-keto-tetrahydronaphostyryl (IVb), 24,0 g Orthoameisensäure-äthylester und 32,0 g Acetanhydrid wurden auf 150–160° erhitzt. Nach Eintritt einer klaren Lösung wurde 25 Min. unter Rückfluss gekocht und die Lösung im Vakuum eingedampft, wobei die letzten Reste Lösungsmittel durch zweifaches Abdampfen mit Benzol entfernt wurden. Der kristalline Rückstand lieferte nach dem Umkristallisieren aus Methanol 24,0 g rohes Vb, Smp. 104–140°. Dieses Material ist für die weiteren Umsetzungen rein genug, zeigt aber nach der alkalischen Hydrolyse beim Ansäuern eine positive $FeCl_3$ -Reaktion. Zur Analyse wurde wiederholt aus Äthanol umgelöst und dabei Vb als farblose Nadeln, Smp. 140–143°, erhalten.

$C_{18}H_{21}O_5N$ (331,36) Ber. C 65,24 H 6,39 N 4,32% Gef. C 65,44 H 6,56 N 4,36%

1-Acetyl-2a-diäthoxymethyl-4-keto-5-äthoxymethylen-2a,3,4,5-tetrahydronaphostyryl (VI). 4,6 g IVb, 9,0 g Orthoameisensäure-äthylester und 12,0 g Acetanhydrid wurden $4\frac{1}{2}$ Std. auf 150–160° erhitzt. Die schwarzgrüne Lösung wurde im Vakuum eingedampft und zweimal mit Benzol abgedampft. Der kristalline Rückstand lieferte nach Umlösen aus Methanol 4,9 g dunkelgelbe Kristalle, Smp. 103–168°. Durch wiederholtes Kristallisieren aus Isopropanol wurden 2,7 g VI als farblose Blättchen, Smp. 135–168°, erhalten. Ein analysenreines Präparat zeigte den Smp. 145–165°.

$C_{21}H_{25}O_6N$ (387,42) Ber. C 65,10 H 6,50 N 3,62% Gef. C 65,40 H 6,73 N 3,89%

Werden die beim Umkristallisieren anfallenden Mutterlaugen eingedampft und der Rückstand nochmals mit Orthoameisensäure-äthylester und Acetanhydrid 4 Std. getrocknet und wie oben beschrieben aufgearbeitet, so lassen sich nochmals 2,4 g VI, Smp. 137–170°, gewinnen.

Äthanolyse von IIIb bzw. Vb. – a) 0,20 g IIIb wurde in 5 ml abs. Äthanol mit einem Tropfen einer ca. 40-proz. äthanolischen HCl-Lösung versetzt und $2\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum erhaltenen 114 mg Kristalle lieferten aus Benzol farblose Kristalle, Smp. 156–158°, identisch mit I.

b) 0,20 g Vb wurde mit 5 ml abs. Äthanol und 2 Tropfen ca. 40-proz. äthanolischer HCl-Lösung $2\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die dunkelgelbe Lösung wurde im Vakuum einge-

¹¹⁾ In Anlehnung an die Herstellung von N-Benzyl-naphostyrylen; vgl. A. STOLL & J. RUTSCHMANN, *Helv.* **34**, 386 (1951).

¹²⁾ Die Debenzylierung von N-Benzylindolen mit Natrium in Ammoniak ist neuerdings von M. JULIA & P. MANOURY, *C. r. hebdomadaire Séances Acad. Sci.* **257**, 394 (1960), beschrieben worden.

¹³⁾ P. L. JULIAN & H. C. PRINTY, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3206 (1949).

dampft. Kristallisation des erhaltenen Öles aus Methanol lieferte 35 mg farblose Blättchen, Smp. 225–230°, identisch mit IVa.

Alkalische Hydrolyse von IIIb: 2a-Diäthoxymethyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl (IIIa) und 8-Acetylamino-1-diäthoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthoesäure (VII). 9,1 g IIIb wurden in 20 ml Äthanol und 20 ml 2 N NaOH 15 Min. unter Rückfluss gekocht und die abgekühlte Lösung zur Entfernung des Äthanol im Vakuum eingengt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde 15 Min. in Eis gekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle filtriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 5,0 g (63,5%) IIIa als farblose Kristalle, Smp. 136–143°, erhalten wurden. Für die folgende Reaktion ist dieses Produkt rein genug. Aus Methanol farblose Kristalle, Smp. 141–143°.

$C_{16}H_{21}O_3N$ (275,34) Ber. C 69,79 H 7,69 N 5,09% Gef. C 69,89 H 7,76 N 5,21%

Durch Ansäuern des alkalischen Filtrates mit konz. HCl fällt die Säure VII in kristalliner Form aus. Nach Filtration, Auswaschen mit Wasser und Trocknen wurden 3,0 g (31%) VII als farblose Kristalle, Smp. 135–142°, erhalten. Aus Äthylacetat farblose Nadeln Smp. 145–147°.

$C_{18}H_{25}O_5N$ (335,39) Ber. C 64,46 H 7,51 N 4,18% Gef. C 64,55 H 7,71 N 4,19%

Alkalische Hydrolyse von Vb: 2a-Diäthoxymethyl-4-keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphthostyryl (Va) und 8-Acetylamino-1-diäthoxymethyl-3-keto-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthoesäure (IX). 6,0 g Vb (Smp. 103–138°) wurden mit 20 ml 1,0 N NaOH unter Stickstoff während 5 Min. in einem Wasserbad auf ca. 90° erwärmt, wobei unter Rotfärbung vorübergehend Lösung eintrat. Nach dem Abkühlen auf 0° schied sich 0,5 g Va aus. Aus Aceton-Pentan farblose Kristalle Smp. 194–196°.

$C_{18}H_{19}O_4N$ (289,32) Ber. C 66,42 H 6,62 N 4,84% Gef. C 66,50 H 6,77 N 4,83%

Das wässrige, alkalische Filtrat wurde mit 2 N HCl angesäuert und die ausgeschiedene Säure rasch filtriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 5,4 g rohe Säure IX erhalten. Aus Aceton farblose Nadeln, Smp. 183–185° (Zers.).

$C_{18}H_{22}O_6N$ (349,37) Ber. C 61,88 H 6,58 N 4,01% Gef. C 61,88 H 6,72 N 4,18%

Durch Erhitzen mit der 10 fachen Menge Acetanhydrid auf dem Dampfbad während 20 Min. ging die Säure IX wieder in Vb über.

Ammonolyse von Vb. 10,0 g Vb (Smp. 107–140°) wurden mit 130 ml bei 0° mit Ammoniak gesättigtem 95-proz. Äthanol versetzt, wobei nach ca. 10 Min. Schütteln eine klare Lösung entstand. Nach 3 Std. Stehen bei 20° wurde auf –15° abgekühlt und von 3,2 g farblosen Kristallen filtriert. Nach Einengen des Filtrates im Vakuum und Abkühlen wurden weitere 2,7 g Kristalle, total 5,9 g, Smp. 192–194°, erhalten, identisch mit Va.

1-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol (IIb). 1,0 g Säure VII wurde mit 6 ml Äthanol, 2 ml Wasser und 2 Tropfen konz. HCl unter Stickstoff 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach vorsichtiger Neutralisation mit 2 N NaOH wurde das Äthanol bei Normaldruck bis zur vollständigen Ausscheidung eines roten Öls abdestilliert. Dieses wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft: 0,75 g rotes Öl. Dieses lieferte beim Versetzen mit einer heissen Lösung von 0,70 g Pikrinsäure in 12 ml Isopropanol 0,82 g (64%) Pikrat des 1-Acetyl-tetrahydrobenz[cd]indols (IIb). Aus Isopropanol orangebraune Nadeln, Smp. 102–104°.

$C_{19}H_{16}O_8N_4$ (428,35) Ber. C 53,37 H 3,77 N 13,08% Gef. C 53,71 H 3,64 N 12,79%

1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol (IIa). – a) *Aus VII.* 2,0 g Säure VII wurden mit 12 ml Äthanol, 4 ml Wasser und 4 Tropfen konz. HCl unter Stickstoff 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit 2 N NaOH und Zugabe von 12 ml 2 N Na_2CO_3 wurde 1½ Std. unter Stickstoff auf dem Dampfbad erhitzt, das Äthanol bei Normaldruck abgedampft und das sich ausscheidende Öl mit Äther extrahiert. Durch Abdampfen des Äthers wurde 0,63 g rotes Öl erhalten, aus welchem mit einer heissen Lösung von 0,70 g Pikrinsäure in 10 ml Isopropanol 1,25 g (54%) Pikrat des Tetrahydrobenz[cd]indols (IIa), Smp. 162–165° (Lit.: Smp. 164–166°¹⁴), gewonnen wurden.

b) *Aus IIIa.* 1,0 g IIIa, 2,5 g KOH, 5 ml Wasser und 5 ml Äthanol wurden 24 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei mit der Zeit Entmischung eintrat. Die abgekühlte Lösung wurde mit konz. HCl auf einen pH-Wert von 4,5 gebracht und nach Zugabe von 5 ml Äthanol 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Es wurde von einem voluminösen Niederschlag (Kieselsäure) filtriert, mit Äthanol gewaschen und die Lösung bei Normaldruck von Äthanol befreit. Das ausgeschiedene

¹⁴) F. C. UHLE, C. G. VERNICK & G. L. SCHMIR, J. Amer. chem. Soc. 77, 3334 (1955).

rote Öl wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das zurückbleibende Öl (0,65 g) lieferte mit einer heissen Lösung von 0,70 g Pikrinsäure in 10 ml Isopropanol 0,93 g (66,5%) Pikrat des Tetrahydrobenz[cd]indols (IIa) als dunkelbraune Nadeln, Smp. 159–163°. Nochmaliges Umlösen aus Isopropanol erhöht den Smp. auf 162–165°. Aus dem Pikrat kann in Benzol an Alox oder mit 2N NaOH IIa regeneriert werden. Aus Pentan farblose Kristalle, Smp. 54–56° (Lit.: Smp. 57–59°¹⁵).

c) *Aus Ia über Thioamid XIII*. 2,0 g P₂S₅ und 15 ml abs. Pyridin wurden bis zur Bildung einer Lösung kurz auf dem Dampfbad erwärmt, 1,5 g Tetrahydro-naphthostyryl (Ia) zugegeben und 70 Min. unter Stickstoff erwärmt. Die abgekühlte, dunkelbraune Lösung wurde in 30 ml Wasser und 30 ml Äthylacetat gegossen, die wässrige Lösung noch zweimal mit Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Esterlösungen mit 2N HCl (4mal je 25 ml) und Wasser extrahiert. Von dem während des Waschprozesses gebildeten schmierigen Material wurde abdekantiert, die Esterlösung getrocknet und eingedampft, wobei 1,40 g hellrotes, mit Kristallen durchsetztes Öl erhalten wurden. Das ganze Rohprodukt wurde in 30 ml Äthanol mit 10 g feuchtem RANEY-Nickel¹⁶) 2½ Std. unter Rückfluss gekocht, der Katalysator filtriert und das Lösungsmittel bei Normaldruck vorsichtig abdestilliert. Der Rückstand (1,1 g) wurde an Alox chromatographiert und das eluierte Tetrahydrobenz[cd]indol in das Pikrat übergeführt: 1,60 g (49%), Smp. 163–164°.

1-Acetyl-4-acetoxy-benz[cd]indolin (XII). 0,40 g IX, 3,0 ml konz. HCl und 3,0 ml Eisessig wurden 1 Std. unter Stickstoff auf dem Dampfbad erhitzt. Die nahezu schwarze Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand zweimal mit Benzol abgedampft und nach Zugabe von 2,0 ml Acetanhydrid und 1,5 ml Pyridin während 2 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Es wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und diese Lösung mit 2N HCl und 2N KHCO₃ gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die nach Zugabe von einigen Tropfen Aceton gebildeten Kristalle wurden bei 160–180°/0,01 Torr sublimiert und gaben aus Isopropanol 250 mg XII als farblose feine Nadeln, Smp. 124–126° (Lit.: Smp. 131–132°⁸).

Reduktion von 2a,3,4,5-Tetrahydro-naphthostyryl (Ia) mit LiAlH₄. Eine durch Zugabe von 320 mg LiAlH₄ zur eiskalten Lösung von 250 mg Lactam Ia in 10 ml abs. Tetrahydrofuran erhaltene Suspension wurde 30 Min. bei 0° und 75 Min. bei Zimmertemperatur belassen. Es wurde vorsichtig auf 25 ml eiskalte verd. HCl gegossen und die Mischung mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt konnten nach Aufarbeitung, Einengen und Versetzen des Rückstandes mit wenig Petroläther 180 mg (72%) Ausgangsmaterial, Smp. 158–159°, abgetrennt werden. Der Rückstand der Mutterlauge wurde an 4 g Alox chromatographiert. Die ersten Äther-Petroläther-Eluate lieferten feste Anteile, die nach Kristallisation aus Petroläther bei 56–57° schmolzen und mit 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol (IIa) vermischt keine Depression zeigten. Der gesamte Rückstand gab mit einer Lösung von 40 ml Pikrinsäure in Äthanol 45 mg rotbraune Nadeln, Smp. 164–166°; nach Umkristallisieren aus Äthanol, Smp. 169–170°.

C₁₇H₁₄O₇N₄ (386,32) Ber. C 52,85 H 3,65 N 14,50% Gef. C 52,88 H 3,71 N 14,61%

Reduktion von 1-Acetyl-2a,3,4,5-tetrahydro-naphthostyryl (Ib) mit LiAlH₄. Die unter Eiskühlung bereitete Suspension von 650 mg N-Acetyllactam Ib, 10 ml abs. Tetrahydrofuran und 140 mg LiAlH₄ wurde nach 15 Std. Rühren bei –10° in 30 ml eiskalte verd. HCl gegossen und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der ölige Rückstand (560 mg) des Ätherextraktes wurde an 15 g Alox chromatographiert. Eluierung mit Petroläther-Äther führte zu festen Rückständen, die aus Petroläther kristallisiert bei 56–57° schmolzen und mit 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol (IIa) keine Depression ergaben. Aus den vereinigten Rückständen (200 mg) konnten mit einer Lösung von 350 mg Pikrinsäure in Äthanol total 320 mg Pikrat Smp. 165–167°, abgetrennt werden.

8-Benzal-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthoesäure-(I) (XIV). Die Lösung von 1,04 g 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthoesäure-(I)¹⁾, 5,4 ml 1N NaOH, 4 ml Äthanol und 1,15 g Benzaldehyd wurde 2 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 15 ml Wasser verdünnt. Beim Ansäuern der mit wenig Äther gewaschenen Lösung mittels Eisessig schied sich ein Kristallbrei aus, der nach Filtration, Waschen mit Wasser und Trocknen 1,06 g XIV (70%), Smp. 175–177°, lieferte. Aus Essigester farblose Kristalle, Smp. 177–178°.

C₁₈H₁₇O₂N (279,33) Ber. C 77,39 H 6,13 N 5,01% Gef. C 77,33 H 6,19 N 5,06%

¹⁵) C. A. GROB & H. J. U. SCHMID, *Helv.* 33, 1955 (1950).

¹⁶) RANEY-Nickel W 1, deaktiviert durch einstündiges Kochen in Aceton.

1-Benzyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphlostyryl (Ic). Eine Suspension von 0,87 g der Säure XIV, 3,5 ml 1N NaOH, 10 ml Wasser und 1 g RANEY-Nickel nahm beim Schütteln in Wasserstoffatmosphäre innert 2 Std. 80 ml Gas auf. Aus der filtrierten Lösung schied sich beim Ansäuern mit Essigsäure ein Öl aus, welches rasch kristallisierte und 0,6 g IIc (73%), Smp. 159–163°, lieferte. Aus Äthanol Kristalle vom Smp. 166–167° (Subl.).

$C_{18}H_{17}ON$ (263,33) Ber. C 82,10 H 6,51 N 5,32% Gef. C 82,12 H 6,66 N 5,35%

Reduktion von 1-Benzyl-2a,3,4,5-tetrahydronaphlostyryl (Ic) mit $LiAlH_4$. Eine unter Eiskühlung bereitete Suspension von 900 mg 1-Benzylactam Ic, 20 ml abs. Tetrahydrofuran und 100 mg $LiAlH_4$ wurde nach 16stdg. Stehen bei ca. 20° auf 40 ml eiskalte verd. Salzsäure gegossen und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt hinterliess nach Aufarbeitung und Einengen ein gelbliches Öl, aus welchem nach Zugabe von Petroläther 200 mg Kristalle, Smp. 164–165°, isoliert werden konnten. Diese schmolzen nach Kristallisation aus Äthanol bei 169–170°, identisch mit Ausgangsmaterial. Die Petroläther-Mutterlauge wurde an 20 g Alox chromatographiert. Mit Petroläther und Äther-Petroläther wurden 560 mg IIc als farbloses Öl eluiert, welches mit einer alkoholischen Lösung von Pikrinsäure wohl eine starke Rotbraun-Färbung, jedoch kein kristallines Derivat ergab.

Spaltung von 1-Benzyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol (IIc) mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Zu einer mittels Toluol-Trockeneis gekühlten Lösung von 540 mg 1-Benzyl-tetrahydrobenz[cd]indol (Ic), 12 ml abs. Äther und 16 ml flüssigem Ammoniak wurden während 30 Min. bis zur bleibenden Blaufärbung portionenweise 110 mg Natrium gegeben. Nach dem Zufügen von 400 mg Ammoniumchlorid wurde eingengt, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt hinterliess nach Aufarbeitung und Einengen 480 mg eines gelben Öles, welches mit einer Lösung von 280 mg Pikrinsäure in Äthanol total 364 mg (43%) rotbraune Nadeln, Smp. 166–168°, lieferte; nach Kristallisation aus Äthanol Smp. 169–170°, keine Smp.-Depression mit authentischem Pikrat von 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol (IIa).

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor des Institutes für Organische Chemie an der Universität Basel (Leitung Herr E. THOMMEN) ausgeführt.

SUMMARY

Three methods for converting the oxindole ring of 2a,3,4,5-tetrahydronaphlostyryl (Ia) into the indole ring of 1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indole (IIa) are described.

Institut für organische Chemie der Universität Basel

188. Die Synthese von Ergolin-Derivaten. Benz[cd]indol-Reihe

8. Mitteilung

von C. A. GROB und E. RENK

(13. VII. 61)

In vorangegangenen Mitteilungen dieser Reihe wurde die Herstellung von 4-Keto-2a,3,4,5-tetrahydronaphlostyryl (I)¹⁾ bzw. von dessen in 2a-Stellung diäthoxymethylierten Derivaten IIa und IIb²⁾ beschrieben. In letzteren Verbindungen dient die Acetalgruppe einerseits zur Umwandlung des Oxindol-Systems von II in ein Indol-System²⁾ und andererseits zur Blockierung der sehr reaktiven 2a-Stellung

¹⁾ 6. Mitteilung: C. A. GROB, H. KAPPELER & W. MEIER, Helv. 44, 1517 (1961).

²⁾ 7. Mitteilung: C. A. GROB, W. MEIER & E. RENK, Helv. 44, 1525 (1961).