

216. Herstellung und Eigenschaften von Oximen des 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindols und ihre Umlagerung in Pyrrolo-azepine¹⁾

6. Mitteilung über synthetische Indol-Verbindungen [1]

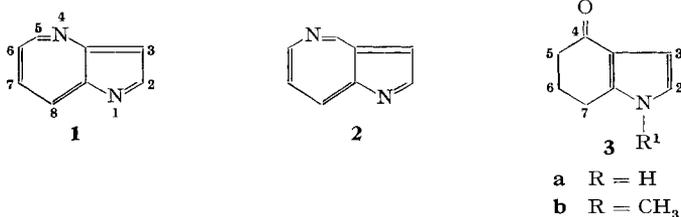
von **André P. Stoll** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG., Basel

(27. IX. 68)

Summary. The preparation and BECKMANN rearrangement of 4-tosyloxyimino-4,5,6,7-tetrahydroindoles are described. The structures of the stereoisomeric parent oximes, their tosylates, and of the products of their BECKMANN rearrangement have been confirmed by NMR and IR spectroscopy.

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Synthese neuer heterocyclischer Systeme befassten wir uns mit den Möglichkeiten der Überführung leicht zugänglicher [2] 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole **3** in Lactame der Ringsysteme **1** und **2** durch Ringerweiterung nach SCHMIDT oder BECKMANN. Die Säurelabilität des Pyrrolrings liess dabei zum vorneherein nur milde Reaktionsbedingungen aussichtsreich erscheinen und legte einen Verzicht auf Verwendung stark saurer Reagenzien nahe²⁾. Tatsächlich verliefen erste orientierende Versuche zur Ringerweiterung von **3b** nach SCHMIDT in Polyphosphorsäure und diejenige eines Oxims von **3b** nach BECKMANN mittels Phosphorpentachlorid negativ. Wir wandten uns deshalb der unter sehr milden Bedingungen verlaufenden BECKMANN'schen Umlagerung der Oximtosylate [5] zu.



1. *Herstellung und BECKMANN'sche Umlagerung von 4-Tosyloxyimino-4,5,6,7-tetrahydroindolen.* Die Umsetzung von **3b** mit Hydroxylamin-hydrochlorid nimmt je nach den Reaktionsbedingungen verschiedenen Verlauf: in Äthanol in Gegenwart von Natriumacetat bildet sich ein Gemisch von **4** und **5**, aus dem sich ca. 5% *syn*-Oxim³⁾ **4**

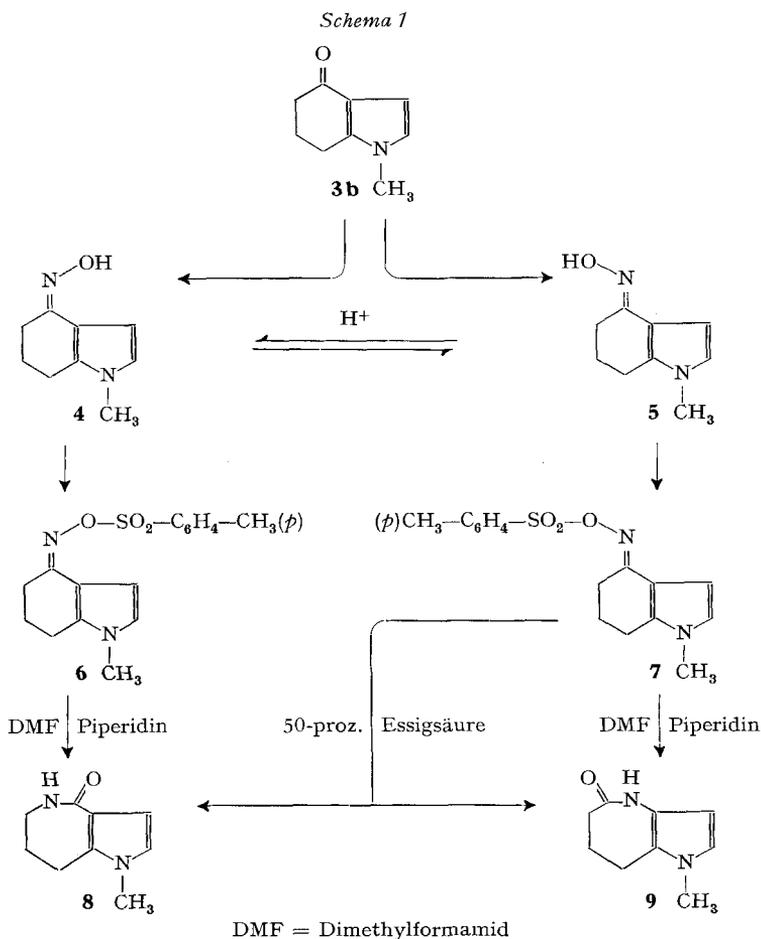
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen durch A.P.St. an der Sommersversammlung der Schweiz. chem. Gesellschaft am 28. 9. 68 in Einsiedeln.

²⁾ Über BECKMANN'sche Umlagerungen in der Pyrrol-Reihe liegen bisher nur wenige Arbeiten vor. TEREŦT'EV & MAKAROVA [3] gelang es, die Oxime von 2-Acetylpyrrol mittels PCl₅ in 2-Methylaminocarbonyl-pyrrol überzuführen. SPRIO *et al.* [4] haben Oxime von substituierten 3-Acylpyrrolen in die entsprechenden 3-Acylaminopyrrole umgelagert.

³⁾ *syn* und *anti* bezeichnen die Stellung des Oximsauerstoffes in bezug auf den Pyrrol-Kern. Die Argumente für die Zuordnung von *syn*- und *anti*-Form zu **4** und **5** sind in Abschnitt 2 diskutiert. – Nach einem Vorschlag von BLACKWOOD *et al.* [6] wären die *syn*-Verbindungen als (Z)-Oxime und die *anti*-Verbindungen als (E)-Oxime zu bezeichnen.

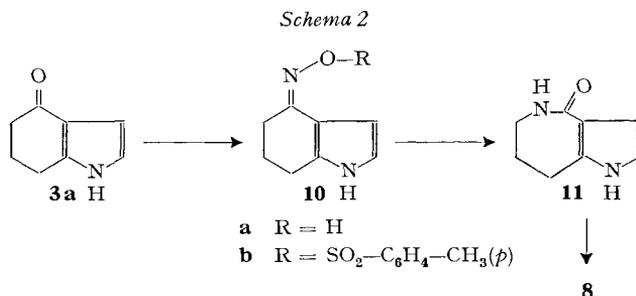
in reiner Form abtrennen liessen. In wässriger Natronlauge wird dagegen praktisch ausschliesslich *anti*-Oxim **5** in ca. 70% Ausbeute erhalten. **4** und **5** stehen in saurem Milieu miteinander im Gleichgewicht; in Toluollösung in Gegenwart von Toluolsulfonsäure liegt dieses bei einem Mengenverhältnis von ca. 1:1. Durch Umsetzung mit Toluolsulfochlorid gehen **4** und **5** in sehr guter Ausbeute in **6** bzw. **7** über.

Erwärmt man **6** oder **7** in wässriger Dimethylformamid-Lösung in Gegenwart einer Base wie NaOH, Natriumacetat oder vorzugsweise Piperidin, so liefern sie unter BECKMANN'scher Umlagerung in rund 80% Ausbeute die entsprechenden Lactame **8**, bzw. **9**. Erwärmen von **7** mit 50-proz. Essigsäure führt dagegen zu einem Gemisch von **8** und **9** im Mengenverhältnis ca. 2:1. Im Hinblick auf die beobachtete Äquilibrierung von **4** und **5** in saurer Lösung dürfte die Bildung von **8** aus **7** ebenfalls mit vorangegangener Äquilibrierung zwischen **7** und **6** zu erklären sein (Schema 1).



Etwas abweichend ist der Verlauf der analogen Reaktionsfolge ausgehend von **3a**. Unter allen untersuchten Reaktionsbedingungen wurde immer das eine gleiche Oxim

gebildet; auf Grund seiner im Abschnitt 2 zu diskutierenden physikalischen Daten liegt es in der *syn*-Form **10a** vor. Erwärmt man sein Tosylat **10b** mit 50-proz. Essigsäure, so erfolgt keine Äquilibrierung, und es bildet sich in 90% Ausbeute ausschliesslich das Lactam **11**. Methylierung seines Natriumsalzes mit Methyljodid führt in 80% Ausbeute zu einem mit **8** identischen Methylierungsprodukt (Schema 2).



2. IR.- und NMR.-Spektren⁴⁾. Die für die vorgenommenen Strukturzuordnungen herangezogenen Daten der IR.- und NMR.-Spektren von **4–11** sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. IR.- und NMR.-spektroskopische Daten

Formel-Nr.	NMR.-Spektrum ⁵⁾ chemische Verschiebung des Signals des Protons in 3-Stellung (δ)	IR.-Spektrum Wellenzahl der Lactambande
4	6,7 ppm ((CD ₃) ₂ SO)	
5	6,1 ppm ((CD ₃) ₂ SO)	
10a	6,7 ppm ((CD ₃) ₂ SO)	
8	6,7 ppm (CDCl ₃)	1630 cm ⁻¹ (CH ₂ Cl ₂)
9	5,7 ppm (CDCl ₃)	1660 cm ⁻¹ (CH ₂ Cl ₂)
11	6,65 ppm (CDCl ₃)	1615 cm ⁻¹ (Nujol)

Aus den NMR.-Spektren ergeben sich Hinweise auf die Strukturen von **4**, **5**, **8** und **9** durch Vergleich der magnetischen Verschiebung des Signals des Protons in 3-Stellung: bei **4** erscheint es bei tieferem Feld als bei **5**. Diese zusätzliche magnetische Entschirmung ist dem Einfluss des räumlich benachbarten Oxim-Sauerstoffs zuzuschreiben⁶⁾; **4** liegt demnach in der *syn*-, **5** in der *anti*-Form vor. Von den beiden davon hergeleiteten Lactamen muss dem aus **7** hervorgegangenen Struktur **9** zukommen, da bei ihm das zur Diskussion stehende Signal bei höherem Feld als bei dem aus **6** gebildeten erscheint; im erstgenannten ist somit der Lactam-Stickstoff direkt mit dem Pyrrol-Kern verbunden.

⁴⁾ Herrn Dr. P. NIKLAUS danken wir für wertvolle Ratschläge und Hinweise bei der Diskussion der NMR.-Spektren.

⁵⁾ Aufgenommen auf einem 60-MHz-Kernresonanz-Spektrometer. Bezugssignal: $\delta = 0$: Tetramethylsilan.

⁶⁾ Vgl. dazu die unter [7] zitierten Arbeiten.

Diese Strukturzuordnungen werden gestützt durch die IR.-Spektren von **8** und **9**: im IR. des aus **6** gebildeten Lactams liegt die Carbonylbande bei kleinerer Wellenzahl als in dem des aus **7** entstandenen. Die CO-Gruppe ist demnach im erstgenannten direkt an den Pyrrol-Kern gebunden. Ihm kommt also die Struktur **8**, dem aus **7** gebildeten Struktur **9** zu. Der Verlauf der BECKMANN'schen Umlagerung von **6** und **7** steht somit in Einklang mit dem schon von MEISENHEIMER erhobenen Befund [8], nach welchem die zum Oximsauerstoff *anti*-ständige Gruppe an den Stickstoff wandert.

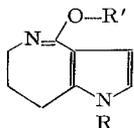
Die Strukturen von **10a** und **11** ergeben sich schliesslich aus dem Vergleich ihrer NMR.- und IR.-Spektren mit den soeben diskutierten der entsprechenden am Pyrrol-Stickstoff methylieren Derivate und werden bestätigt durch die chemische Verknüpfung von **11** mit **8**.

3. *Stabilität und Reaktionsfähigkeit der Oxim-tosylate 6, 7 und 10b. anti*-Verbindung **7** einerseits und die beiden *syn*-Verbindungen **6** und **10b** andererseits unterscheiden sich markant bezüglich ihrer Stabilitäten. Diese Feststellung konnte nicht überraschen, hat doch u. a. schon HUISGEN [9] auf den grossen Unterschied in der Reaktionsfähigkeit zwischen *syn*- und *anti*-Oxim-Derivaten hingewiesen. Einige charakteristische Eigenschaften von **7** und **10b** sind einander in Tabelle 2 gegenübergestellt.

Tabelle 2. Charakteristische Eigenschaften der Oxim-Derivate **7** und **10b**

	7	10b
Thermische Stabilität	thermisch weitgehend stabil; reproduzierbarer Schmelzpunkt	thermisch instabil, Zers. oberhalb ca. 100°; nach längerem Lagern auch Verpuffung bei Raumtemperatur beobachtet
Verhalten gegenüber Alkoholen	lässt sich praktisch unzersetzt aus Methanol umkristallisieren	liefert beim Erwärmen mit primären Alkoholen in nahezu quantitativer Ausbeute Lactimäther der Formel 12a-c
Verhalten bei der Dünnschichtchromatographie	sowohl auf Kieselgel-, wie auf Alox-Platte Flecke des unveränderten 7	sowohl auf Kieselgel-, wie auf Alox-Platte nur Flecke von 11 und, falls das Laufmittel Äthanol enthielt, des Lactimäthers 12a ⁷⁾

Das *syn*-Oximtosylat **6** verhält sich ähnlich wie **10b**, lediglich seine thermische Stabilität ist etwas grösser.



- 12a** R' = C₂H₅ R = H
b R' = CH₂CH₂-N(CH₃)₂ R = H
c R' = CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂ R = H
d R' = CH₃ R = CH₃

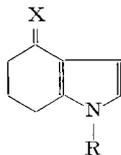
Die Formulierung der Verbindungen **12** als Lactimäther der Pyrrolo[3,2-c]azepin-Reihe ergibt sich aus dem Vergleich ihrer NMR.-Spektren mit denjenigen von **4** und **5**, sowie des aus **8** mittels Triäthylloxonium-tetrafluoroborat erhaltenen Lactimäthers (Formel **9** der anschliessenden Mitt. [12]) und des Lactim-äthyläthers aus Caprolactam.

⁷⁾ Durch Aluminiumoxid bewirkte BECKMANN'sche Umlagerungen von Oxim-tosylaten haben u. a. schon CYMERMAN CRAIG [10] und HESTER [11] beschrieben.

Experimenteller Teil⁸⁾

1. *anti-4-Hydroxyimino-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydroindol (5)*. Man versetzte eine Lösung von 159 g (2,3 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 3,4 l Wasser bei 5° mit 91 g (2,3 Mol) NaOH (pH der Lösung = 10), fügte unter Rühren 170 g (1,15 Mol) 1-Methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindol (**3b**) hinzu und kochte das Gemisch 15 Min. unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf 10° wurde nochmals mit 2,3 Mol Hydroxylamin in 500 ml Wasser versetzt und weitere 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten kristallisierten aus der Lösung 142 g Oxim vom Smp. 180–184°. Die Mutterlauge enthielt ein Gemisch von Ausgangsmaterial und *syn*- und *anti*-Oxim **4** und **5**. Die 142 g Rohoxim kochte man mit 1 l Äthanol auf. Dabei blieben 75,8 g reines *anti*-Oxim **5** ungelöst. Aus dem äthanolischen Filtrat kristallisierten bei 0° weitere 43 g *anti*-Oxim **5**. Totalausbeute 118,8 g (64% d. Th.). Smp. s. Tabelle 3.

2. *anti-1-Methyl-4-tosyloxyimino-4,5,6,7-tetrahydroindol (7)*. 135 g *anti*-Oxim **5** (0,825 Mol) und 140 ml Pyridin (1,6 Mol) wurden in 750 ml warmem abs. Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf 5° abgekühlt. Unter Rühren tropfte man nun eine Lösung von 159 g *p*-Toluolsulfochlorid (0,835 Mol) in 300 ml Tetrahydrofuran zu und hielt die Temperatur durch gelinde Kühlung unterhalb 30°. Man rührte noch weitere 4 Std. bei Raumtemperatur und goss dann auf 4 l Eiswasser. Das auskristallisierte **7** filtrierte man ab und trocknete im Vakuum bei maximal 35°. Smp. 119 bis 122°. Ausbeute 209,6 g (98%). Smp. von reinem **7** s. Tabelle 3.

Tabelle 3. Eigenschaften der Oxime **4**, **5** und **10a** und ihrer Tosylate **6**, **7** und **10b**

Formel-Nr.	R	X 	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) kristallisiert aus
4	CH ₃	N-OH 	C ₉ H ₁₂ N ₂ O (164,2)	187–188° (Isopropanol)
5	CH ₃	HO-N 	C ₉ H ₁₂ N ₂ O (164,2)	188–190° (Essigester)
10a	H	N-OH 	C ₈ H ₁₀ N ₂ O (150,2)	180–181° (Wasser)
6	CH ₃	N-O-SO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>p</i>) 	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (318,4)	117–120° (Zers.) (roh)
7	CH ₃	(<i>p</i>)CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -O-N 	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (318,4)	134–136° (Methanol)
10b	H	N-O-SO ₂ -C ₆ H ₅ -CH ₃ (<i>p</i>) 	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (304,4)	–

3. *4-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (11)* durch BECKMANN'sche Umlagerung von **10b**. 153 g **10b** rührte man in 1 l Eisessig und 1 l Wasser 30 Min. in einem 65° warmen Bad, wobei sich in den ersten 15 Min. eine klare, allmählich dunkelrot werdende Lösung bildete. Nun verdampfte man im Vakuum praktisch zur Trockne und versetzte den dickstruppösen Rückstand

⁸⁾ Es wird von jedem Reaktionstypus nur 1 charakteristisches Beispiel beschrieben.

unter Eiskühlung mit 350 ml 2*N* Sodalösung. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° filtrierte man das graue Kristallinat ab, wusch mit wenig Wasser und anschliessend mit ca. 50 ml Äthanol und trocknete im Vakuum bei 70° (52 g). – Das Filtrat wurde 2 × mit je 300 ml Methylenchlorid/Isopropanol 2:1 ausgeschüttelt, die organischen Phasen über Pottasche getrocknet, zur Trockne verdampft und der Trockenrückstand (11 g) mit ca. 50 ml kaltem Äthanol behandelt, wobei weitere 4 g reines **11** ungelöst blieben. – Zur Analyse kann aus Äthanol oder aus einem Gemisch Methylenchlorid/Methanol unter Ätherzusatz umkristallisiert werden. Smp. s. Tabelle 4.

Tabelle 4. *Eigenschaften der Pyrrolo-azepine 8, 9 und 11*

Formel-Nr.	Formel-Name	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) krist. aus
8	1-Methyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2- <i>c</i>]azepin	C ₉ H ₁₂ N ₂ O (164,2)	174–176° (Methylenchlorid)
9	1-Methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2- <i>b</i>]azepin	C ₉ H ₁₂ N ₂ O (164,2)	213–215° (Äthanol)
11	4-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2- <i>c</i>]azepin	C ₈ H ₁₀ N ₂ O (150,2)	250–252° (Äthanol)

4. 4-(2-Dimethylaminoäthoxy)-1,6,7,8-tetrahydropyrrolo[3,2-*c*]azepin (**12b**). Man erwärmte 9 g **10b** mit 80 ml Dimethylaminoäthanol unter Rühren 45 Min. auf 60°, verdampfte dann das überschüssige Amin im Vakuum, schüttelte den Rückstand zwischen Äther und Weinsäure-Lösung aus und chromatographierte die in üblicher Weise isolierten basischen Reaktionsprodukte an Aluminiumoxid. **12b** wurde mit abs. Methylenchlorid eluiert und aus Petroläther kristallisiert. Smp. s. Tabelle 5.

Tabelle 5. *Eigenschaften der Lactimäther 12*

Formel-Nr.	Bruttoformel (M.G.)	Smp. kristallisiert aus	NMR.-Spektrum ⁵⁾ Signal der Protonen in 6-Stellung (δ)
12a	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O (178,2)	145–147° (Methylenchlorid)	3,6 ppm (CDCl ₃)
12b	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O (221,3)	98–104° (Petroläther)	3,6 ppm (CDCl ₃)
12c (als Bis-cyclohexylsulfamat)	C ₂₅ H ₄₇ N ₅ O ₇ S ₂ (593,8)	141–143° (Aceton)	
12d	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O (178,2)	56–58° (Äther + Pentan)	3,6 ppm (CDCl ₃)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 5. Mitt.: F. TROXLER, A. HARNISCH, G. BORMANN, F. SEEMANN & L. SZABO, *Helv.* **51**, 1616 (1968).
- [2] H. STETTER & R. LAUTERBACH, *Liebigs Ann. Chem.* **655**, 20 (1962); Belg. Pat. 670797 (ENDO Labs.).
- [3] A. P. TEREŇEV & A. N. MAKAROVA, *Ž. obšč. Chim.* **27**, 270 (1951).
- [4] V. SPRIO, P. MADONIA & R. CARONIA, *Ann. Chimica* **49**, 169 (1959).
- [5] R. HUISGEN, I. UGI, H. BRADE & E. RAUENBUSCH, *Liebigs Ann. Chem.* **586**, 30 (1954); C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RANDENBUSCH & J. ZERGENYI, *Helv.* **47**, 1003 (1964).

- [6] J. E. BLACKWOOD, C. L. GLADYS, K. L. LOENING, A. E. PETRARCA & J. E. RUSH, J. Amer. chem. Soc. *90*, 509 (1968).
 [7] F. KOHEN, Chemistry & Ind. *1966*, 1378; E. BUEHLER, J. org. Chemistry *32*, 261 (1967); A. C. HUITRIC, D. B. ROLL & J. R. DEBOER, *ibid.* *32*, 1661 (1967); A. DANIEL & A. A. PAVIA, Tetrahedron Letters *1967*, 1145.
 [8] L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, Organic Reactions *11*, 4 (1960); J. MEISENHEIMER, Ber. deutsch. chem. Ges. *54*, 3206 (1921).
 [9] R. HUISGEN, J. WITTE & I. UGI, Chem. Ber. *90*, 1844 (1957).
 [10] J. CYMERMAN CRAIG & A. R. NAIK, J. Amer. chem. Soc. *84*, 3410 (1962).
 [11] J. B. HESTER, J. org. Chemistry *32*, 3804 (1967).
 [12] F. TROXLER, A. P. STOLL & P. NIKLAUS, Helv. *51*, 1870 (1968).

217. Beiträge zur Chemie der Pyrrolo[3,2-c]azepine und der Pyrrolo[3,2-b]azepine¹⁾

von F. Troxler, André P. Stoll und P. Niklaus

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG., Basel

(27. IX. 68)

Summary. Some chemical transformations in the series of the pyrrolo[3,2-b]azepines and the pyrrolo[3,2-c]azepines are reported: alkylation at the pyrrolo nitrogen and/or the azepino nitrogen, reduction of the lactam group by means of LiAlH₄, preparation of lactim ethers and amidines, substitution in position 2 by MANNICH reaction, bromination and condensation with oxalyl chloride or chloral hydrate, and the cyclocondensation with dimethylmalonyl chloride. The structures of the 2-substitution products have been evaluated by NMR.-spectroscopy.

In der vorhergehenden Arbeit [1] beschrieben wir die Herstellung der Verbindungen **1** (4-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin) und **2** (1-Methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-b]azepin) durch BECKMANN'sche Umlagerung von 4-Oximino-4,5,6,7-tetrahydroindolen. Beide Lactame repräsentieren in der Literatur bisher nicht beschriebene heterocyclische Systeme. In der vorliegenden Mitteilung geben wir einige Beiträge zur Chemie der beiden neuen Heteroklassen.



1. Pyrrolo[3,2-c]azepine. – 1.1. *Alkylierungen und Reduktion der Lactam-Gruppe.*
 Die Molekel von **1** weist zwei saure, funktionell verschieden gebundene Wasserstoffatome auf. Umsetzung mit 1 Mol.-Äquiv. Alkylierungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylformamid, erlaubte selektive Alkylierung in 1-Stellung unter Bildung von **3**. Ein Beispiel dieser Reaktion wurde bereits in der vorangehenden Arbeit erwähnt. Überschüssiges Alkylierungsmittel lieferten die in 1- und 5-Stellung disubstituierten Verbindungen **4** (R und R' identisch). Reaktion von **3** mit

¹⁾ Durch A. P. St. auszugsweise vorgetragen an der Sommersammlung der Schweiz. chem. Ges., Einsiedeln 28. 9. 68.