

Heterocyclen aus Amino-ketonen. VI¹⁾

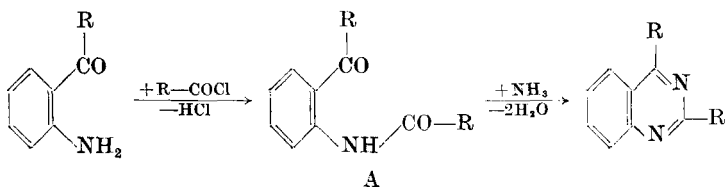
1.2.3-Trisubstituierte Indole aus N-alkylierten aromatischen o-Amino-ketonen und α -Halogendiketonen

Von GERHARD KEMPTER und EKKEHARD SCHIEWALD

Inhaltsübersicht

Durch basische Kondensation von N-alkyliertem o-Amino-acetophenon bzw. -benzophenon mit 1-Phenyl-3-brom-propandion-(1.2) entstehen in einstufiger Reaktion 1.3-dialkylierte 2-Phenylglyoxylyl-indole.

A. BISCHLER und F. J. HOWELL²⁾ fanden 1893 die Synthese von Chinazolinen aus N-mono-acylierten aromatischen Amino-ketonen (A) und Ammoniak.



M. T. BOGERT und Mitarbeiter³⁾⁴⁾ sowie K. SCHOFIELD und Mitarbeiter⁵⁻⁷⁾ führten diese Reaktion mit zahlreichen aliphatischen und aromatischen Mono- und Dicarbonsäurehalogeniden durch.

Wir beabsichtigten, die Komponente A der BISCHLER-Chinazolin-Synthese durch Einfügen einer Methylengruppe so zu variieren, daß die Umsetzung mit Ammoniak 1.4-Diazepine ergibt.

1) Vorläufige Mittel.: Z. Chem. **3**, 352 (1963); V. Mittel.: G. KEMPTER u. S. HIRSCHBERG, Z. Chem. **4**, 29 (1964) und Chem. Ber. (im Druck).

2) A. BISCHLER u. F. J. HOWELL, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 1386 (1893).

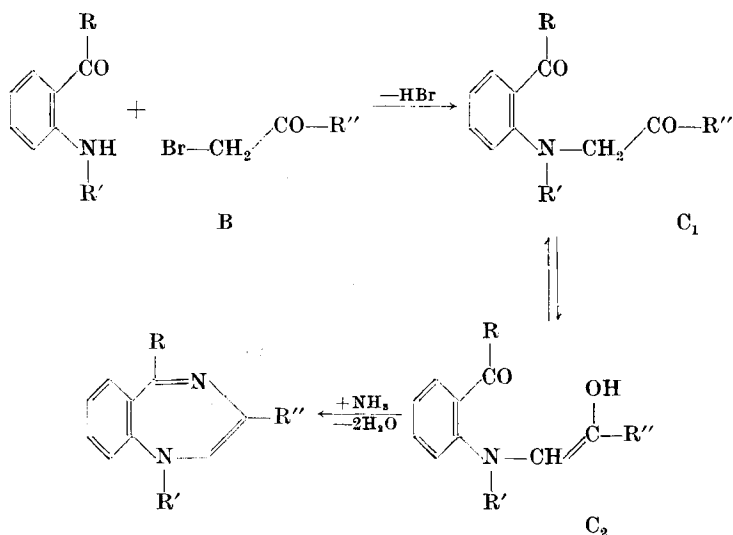
3) M. T. BOGERT u. F. P. NABENHAUER, J. Amer. chem. Soc. **46**, 1702 (1924).

4) M. T. BOGERT u. E. M. McCOLM, J. Amer. chem. Soc. **49**, 2651 (1927).

5) K. SCHOFIELD u. T. SWAIN, J. chem. Soc. (London) **1949**, 1370.

6) K. SCHOFIELD, T. SWAIN u. R. S. THEOBALD, J. chem. Soc. (London) **1952**, 1924.

7) K. SCHOFIELD, J. chem. Soc. (London) **1954**, 4034.

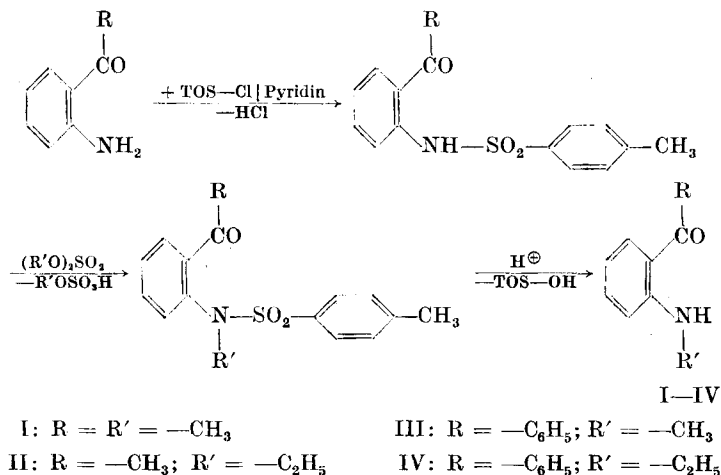


Wir stellten die N-mono-alkylierten aromatischen o-Amino-ketone her, um von vornherein eine zu Nebenreaktionen Anlaß gebende zweimalige Substitution der primären Aminogruppe in o-Amino-ketonen durch B zu verhindern.

Als Komponente B verwandten wir vorwiegend 1-Phenyl-3-brom-propandion-(1.2) ($\text{R}'' = -\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$), da durch dessen 1.2-Dicarbonyl-Struktur die in der Stufe C_2 angestrebte Enolisierung stark begünstigt wird.

Darstellung der N-mono-alkylierten aromatischen o-Amino-ketone

Die N-mono-alkylierten Derivate (I–IV) von o-Amino-acetophenon bzw. -benzophenon stellen wir nach dem Verfahren von L. H. STERNBACH



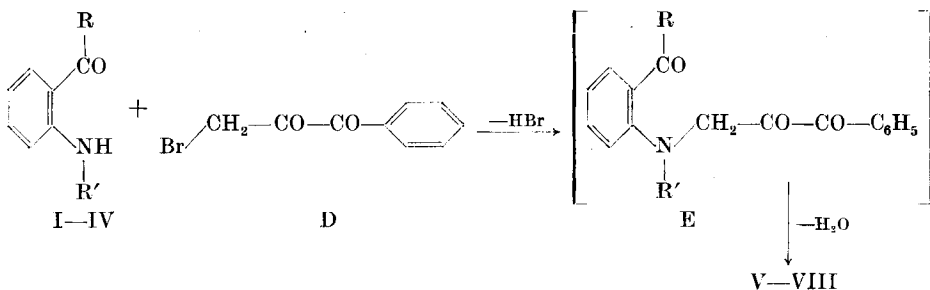
und Mitarbeitern⁸⁾ durch Tosylierung in Pyridin, Alkylierung mit Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat in Toluol und Detosylierung im sauren Milieu dar.

Die UR-Spektren zeigen die erwarteten Absorptionsbanden:

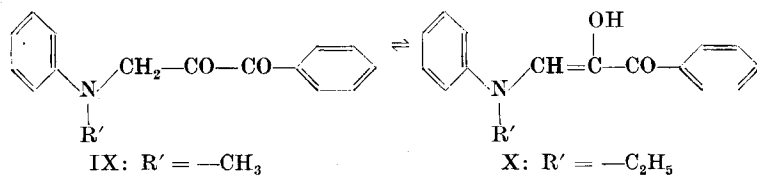
- a) Carbonylgruppe mit Wasserstoff-Brücke: I (1630–1660 cm^{-1}); II (1640 cm^{-1}); III (1620–1630 cm^{-1}); IV (1620 cm^{-1}).
- b) $\nu_{\text{N-H}}$: I (3320–3340 cm^{-1}); II (3310–3320 cm^{-1}); III (3350 cm^{-1}); IV (3320 cm^{-1}).

Reaktionen der Verbindungen I–IV mit α -Halogendiketonen

Die N-mono-alkylierten o-Amino-ketone I–IV reagieren in alkoholischer Lösung bei 70–80° und Anwesenheit von NaHCO_3 in durchschnittlich 30proz. Ausbeute mit 1-Phenyl-3-brom-propandion-(1.2) (D). Es entstehen aber nicht die erwarteten Umsetzungsprodukte vom Typ E, die wir ursprünglich mit Ammoniak in 1.4-Diazepine überführen wollten, sondern die gut kristallisierenden Verbindungen V–VIII, deren Elementar-Analyse zusätzlich die Abspaltung von einem Mol Wasser anzeigt.



Die beiden Mono-alkyl-aniline, die bei Ersatz der $-\text{CO}-\text{R}$ -Gruppierung in den Verbindungen I–IV durch Wasserstoff entstehen, reagieren jedoch mit D unter gleichen Bedingungen (alkoholische Lösung, 70–80°, NaHCO_3) zu Vertretern des Typs E [IX: 1-Phenyl-3-(N-methyl-N-phenyl-amino)-propandion-(1.2); X: 1-Phenyl-3-(N-äthyl-N-phenyl-amino)-propandion-(1.2)].



Die substituierten Propandione-(1.2) IX und X geben die Enol-Reaktion mit FeCl_3 . Das UR-Spektrum zeigt in beiden Fällen eine Carbonyl- und eine Hydroxyl-Bande, was die Annahme eines Keto-Enol-Gleichgewichts zuläßt.

(IX: $\nu_{\text{C=O}}$: 1660 cm^{-1} ; $\nu_{\text{O-H}}$: 3330 cm^{-1} ;

X: $\nu_{\text{C=O}}$: 1660 cm^{-1} ; $\nu_{\text{O-H}}$: 3330 cm^{-1}).

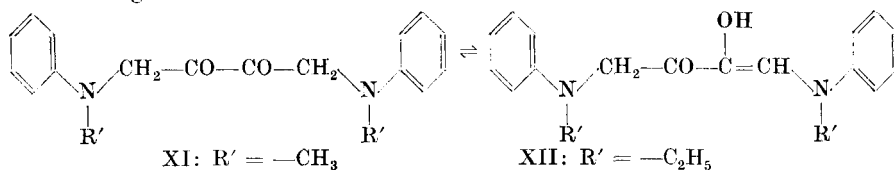
⁸⁾ L. H. STERNBACH, R. I. FREYER, W. METLESICS u. G. SACH, J. org. Chemistry 27, 3781 (1962).

Bei der Reaktion des difunktionellen 1.4-Dibrom-butandion-(2.3) (Typ B, $R'' = -CO-CH_2-Br$) mit 2 Mol N-Methyl- bzw. N-Äthyl-anilin entstehen als Produkte der beidseitigen Umsetzung die Verbindungen XI [1.4-Bis-(N-methyl-N-phenyl-amino)-butandion-(2.3)] und XII [1.4-Bis-(N-äthyl-N-phenyl-amino)-butandion-(2.3)], deren spektroskopische Eigenschaften

(XI: $\nu_{C=O}$ mit H-Brücke: 1580 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$: 1660 cm^{-1} ; ν_{O-H} : 3360 cm^{-1} ;

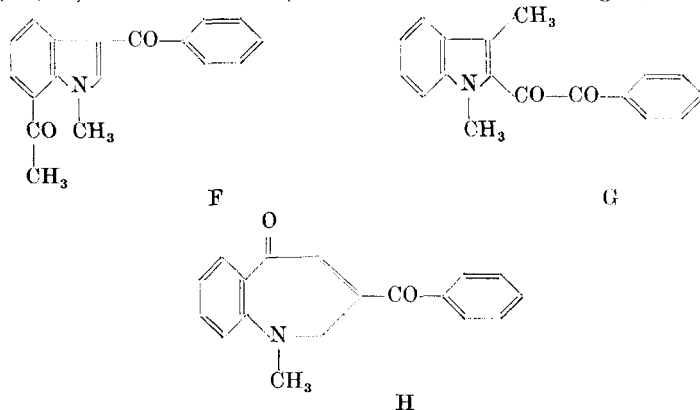
XII: $\nu_{C=O}$ mit H-Brücke: $1580-1610\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O}$: 1660 cm^{-1} ; ν_{O-H} : 3365 cm^{-1})

sowie deren positive $FeCl_3$ -Reaktion ebenfalls darauf hinweisen, daß ein Keto-Enol-Gleichgewicht vorliegt:



Offenbar wird die in den Verbindungen I–IV vorhandene Acylgruppe ($-CO-CH_3$, $-CO-C_6H_5$) zu der bei der Reaktion mit D eintretenden Wasserabspaltung benötigt.

Für die Kondensationsprodukte V–VIII stehen die folgenden Strukturen (F, G, H) zur Diskussion (formuliert für Verbindung V):



Die untereinander weitgehend übereinstimmenden UR-Spektren beweisen eindeutig, daß die Verbindungen V–VIII einem gemeinsamen Strukturtyp angehören.

Aus diesem Grunde entfällt der Typ H, da die bei seiner Bildung benötigte Methylgruppe des zur Stickstoff-Funktion ortho-ständigen Acetylrestes in den Ausgangsprodukten III und IV nicht vorhanden ist.

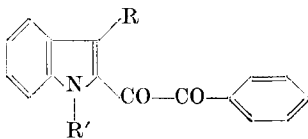
Auch Struktur F steht aus verschiedenen Gründen nicht zur Diskussion. Erstens müßten die UR-Spektren der Verbindungen V–VIII eindeutig die Carbonylbande eines konjugierten Acetyl- ($1680-1700\text{ cm}^{-1}$) bzw. eines konjugierten Benzoylrestes ($1660-1670\text{ cm}^{-1}$) zeigen. Dies ist aber offensichtlich nicht der Fall.

Für die Verbindungen V–VIII werden folgende Banden im Bereich von 1600 bis 1800 cm^{-1} gefunden:

V: 1630, 1675 cm^{-1}	VII: 1635, 1675 cm^{-1}
VI: 1630, 1675 cm^{-1}	VIII: 1630, 1675 cm^{-1}

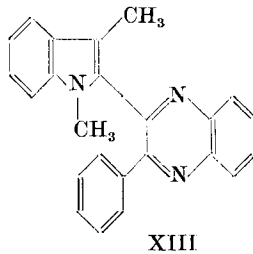
Zweitens wäre nicht zu erklären, weshalb die Substanzen IX–XII nicht unter Wasserabspaltung in die Kondensationsprodukte vom Typ F übergehen.

Für die Struktur G, die damit allein noch zur Diskussion steht, spricht außerdem die Tatsache, daß die Verbindungen V–VIII stark gelb gefärbt sind. Alle diese Argumente berechtigen zu der Annahme, daß den Umsetzungsprodukten V–VIII die Struktur von 1.3-disubstituierten 2-Phenylglyoxylyl-indolen zukommt.



V: R = R' = $-\text{CH}_3$
VI: R = $-\text{CH}_3$; R' = $-\text{C}_2\text{H}_5$
VII: R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; R' = $-\text{CH}_3$
VIII: R = $-\text{C}_6\text{H}_5$; R' = $-\text{C}_2\text{H}_5$

Der Beweis wird dadurch geführt, daß die Verbindung V, die in 1.3-Stellung die räumlich kleinsten Substituenten trägt, noch mit o-Phenylen-diamin zu dem sterisch stark gehinderten 2-Phenyl-3-[1'.3'-dimethyl-indolyl-(2')]chinoxalin (XIII) reagiert.



XIII

XIII zeigt im UR-Spektrum nur noch die charakteristischen Aromatenbanden; die bei 1630 und 1675 cm^{-1} liegenden Absorptionsmaxima sind verschwunden.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikro-Heiztisch „Boëtius“ bestimmt und sind korrigiert.

I. Darstellung der aromatischen N-Alkyl-o-amino-ketone

1. Allgemeine Vorschrift für N-mono-alkylierte aromatische o-Amino-ketone (I–IV)

Stufe 1: Tosylierung. 0,5 Mol o-Amino-acetophenon bzw. o-Amino-benzophenon werden in 500 ml Pyridin gelöst und mit 0,6 Mol p-Toluolsulfochlorid versetzt. Diese Lösung wird anschließend 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Ein Teil des Pyridins (250 ml) wird dann im Vakuum abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in 1,25 l Wasser unter Rühren eingetragen, und das Rühren wird fortgesetzt (30–45 Minuten), bis

Tabelle 1
N-Tosylierte aromatische o-Amino-ketone

Name	Ausbeute % d. Th.	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
				C	H
N-p-Tosyl-o-amino- acetophenon	45,3	147—148 (Äthanol)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ S (289,2)	9)	9)
N-p-Tosyl-o-amino- benzophenon	60,5	127 (Äthanol)	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃ S (351,3)	10)	10)

das zuerst anfallende Öl erstarrt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit heißem Wasser und zuletzt kurz mit Petroläther (50—80°) gewaschen und umkristallisiert.

Stufe 2: N-Alkylierung der N-p-Tosyl-Verbindungen. 0,2 Mol des entsprechenden N-tosylierten o-Amino-ketons werden in 750 ml Toluol in der Wärme unter Rühren gelöst. Dazu wird eine Lösung von 0,24 g-Atom Natrium in 500 ml Methanol gegeben. Die Mischung wird dann unter weiterem Rühren 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Methanol und ein kleiner Teil des Toluols abdestilliert. Zu dem sich abscheidenden Na-Derivat der Tosylverbindung läßt man 0,4 Mol Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat schnell zutropfen. Die Mischung wird dabei unter Rühren eine weitere Stunde am Rückfluß gekocht. Den Überschuß von Dialkylsulfat zerstört man durch Erhitzen mit 500 ml 3 n NaOH während einer Stunde. Die Reaktionsmischung läßt man langsam auf 60° abkühlen und trennt von der noch warmen Lösung die organische Phase ab. Sie wird in Eis gekühlt, und die sich abscheidende N-Alkyl-N-p-tosyl-Verbindung wird abgesaugt. Aus der Mutterlauge kann man durch Einengen im Vakuum weiteres Produkt gewinnen. Das farblose Rohprodukt wird umkristallisiert.

Tabelle 2
N-Alkyl-N-p-tosyl-o-amino-ketone

Name	Ausbeute % d. Th.	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
				C	H
N-Methyl-N-p-tosyl- o-amino-acetophenon	57,0	114—115 (Äthanol)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ S (303,2)	1)	1)
N-Äthyl-N-p-tosyl- o-amino-acetophenon	54,6	135—136 (Äthanol)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ S (317,2)	ber.: 64,33 gef.: 64,84	6,03 5,67
N-Methyl-N-p-tosyl- o-amino-benzophenon	79,4	129 (Äthanol)	C ₂₁ H ₁₉ NO ₃ S (365,3)	10)	10)
N-Äthyl-N-p-tosyl- o-amino-benzophenon	66,1	98,5—99 (Äthanol)	C ₂₂ H ₂₁ NO ₃ S (379,4)	ber.: 69,63 gef.: 69,10	5,59 5,76

Stufe 3: Detosylierung zu den N-Alkyl-o-amino-ketonen I—IV. a) In 600 ml Schwefelsäure (70 Vol.-%) werden bei 105° 30 g des entsprechenden N-Alkyl-N-p-tosyl-o-aminoketons eingetragen. Die Mischung wird gerührt und auf 145° erhitzt, bis nach 10—12 Minuten eine klare gelbe Lösung resultiert, die langsam auf 3 kg zerstoßenes Eis gegossen wird. Anschließend macht man die Lösung anfangs mit konz. Natronlauge, später mit

9) L. A. ELSON, C. S. GIBSON u. J. D. A. JOHNSON, J. chem. Soc. (London) 1930, 1128.

10) F. ULLMANN u. H. BLEIER, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 4275 (1902).

Soda alkalisch (pH 8–10), wobei das N-Alkyl-o-amino-keton entweder als Niederschlag oder als Öl herauskommt. Der Niederschlag (Vbdg. III) wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. I, II und IV fallen als Öle an und werden mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden einige Male mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Rückstand im Vakuum destilliert.

b) 0,1 Mol N-Alkyl-N-p-tosyl-p-amino-keton werden in der Wärme in 100 ml Eisessig gelöst und zu 700 ml 105° warmer Schwefelsäure (70 Vol.-%) gegeben. Die Mischung wird unter Rühren auf 145° erhitzt und bei dieser Temperatur 10–12 Minuten gehalten. Die Lösung färbt sich stark dunkel und wird dann auf 4 kg zerstoßenes Eis gegossen. Die Aufarbeitung geschieht wie unter a).

Tabelle 3
N-Alkyl-o-amino-ketone I–IV

Nr.	Name	Ausbeute % d. Th.	Schmp. bzw. Sdp. °C	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse	
					C	H
I	N-Methyl-o-amino- acetophenon	77,0	34–35 120–122/ 12 Torr	C ₉ H ₁₁ NO (149,2)	1)	1)
II	N-Äthyl-o-amino- acetophenon	62,5	125/10 Torr	C ₁₀ H ₁₃ NO (163,2)	ber.: 73,76 gef.: 74,14	8,02 7,82
III	N-Methyl-o-amino- benzophenon	70,0	69 (Äthanol)	C ₁₄ H ₁₃ NO (211,1)	10)11)	10)11)
IV	N-Äthyl-o-amino- benzophenon	86,2	35–36 158–160/ 1 Torr	C ₁₅ H ₁₅ NO (225,3)	ber.: 81,04 gef.: 80,67	6,80 6,53

II. Kondensation von I–IV mit 1-Phenyl-3-brom-propandion-(1.2) (D)

1. Allgemeine Vorschrift

0,01 Mol der Verbindungen I–IV werden in 10–12 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 1,68 g NaHCO₃ (0,02 Mol) und 2,27 g 1-Phenyl-3-brom-propandion-(1.2) (0,01 Mol) versetzt und 75 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt (75–80°). Mit zunehmender Erwärmung färbt sich die Lösung dunkelrot, und das Anspringen der Reaktion ist deutlich an der CO₂-Entwicklung zu erkennen. Nach dem Abkühlen werden die anorganischen Salze abfiltriert und mit wenig kaltem Alkohol gewaschen. Die äthanolische Lösung wird im Vakuum eingengt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag (V–VIII) wird abgetrennt, eine Stunde mit Wasser gerührt, abgesaugt und nach dem Trocknen umkristallisiert.

III. Kondensation von N-Methyl- bzw. N-Äthyl-anilin mit 1-Phenyl-3-brom-propandion-(1.2) (D)

a) 0,02 Mol sekundäres aromatisches Amin werden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 0,01 Mol D versetzt. Die Lösung färbt sich sofort dunkelrot. Nach dreitägigem Stehen bei

11) H. STAUDINGER u. N. KON, Liebigs Ann. Chem. **384**, 103 (1911).

Tabelle 4

1.3-Dialkyl-2-phenylglyoxylyl-indole (V—VIII) aus I—IV und 1-Phenyl-3-brom-propandion-(1.2)

Nr.	Name	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
V	1.3-Dimethyl-2-phenylglyoxylyl-indol	39,2	104—105 (PÄ)	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ (277,3)	ber.: 77,95	5,45	5,05
					gef.: 77,49	5,43	4,72
					gef.: 77,30	5,60	5,10
VI	1-Äthyl-3-methyl-2-phenylglyoxylyl-indol	20,0	85 (PÄ)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ (291,4)	ber.: 78,32	5,88	4,81
					gef.: 78,78	5,86	5,40
VII	1-Methyl-3-phenyl-2-phenylglyoxylyl-indol	29,6	136 (Äthanol)	C ₂₃ H ₁₇ NO ₂ (339,3)	ber.: 81,41	5,05	4,13
					gef.: 81,30	4,90	4,47
VIII	1-Äthyl-3-phenyl-2-phenylglyoxylyl-indol	26,8	94—95 (Äthanol)	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂ (353,4)	ber.: 81,60	5,43	3,96
					gef.: 81,94	5,18	4,03

PÄ = Petroläther (50—80°C).

0° wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, in Wasser unter schnellem Rühren 30 Minuten suspendiert und nach dem Abfiltrieren und Trocknen umkristallisiert.

b) 0,01 Mol des sekundären aromatischenamins werden in 12 ml Äthanol gelöst und mit 0,02 Mol NaHCO₃ und 0,01 Mol D versetzt. Die Mischung wird im Wasserbad eine Stunde auf 80° erwärmt, wobei starke CO₂-Entwicklung auftritt. Wenn diese nachläßt, wird langsam abgekühlt, wobei die Lösung zu einem gelben Kristallbrei erstarrt. Die Weiterverarbeitung geschieht wie bei a).

Tabelle 5

1-Phenyl-3-(N-alkyl-N-phenyl-amino)-propandion-(1.2) (IX, X)

Nr.	Name	Ausbeute % d. Th. (Methode)	Schmp. °C	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse	
					C	H
IX	1-Phenyl-3-(N-methyl-N-phenyl-amino)-propandion-(1.2)	51,3 ^a 55,3 ^b	125—128 (Äthanol)	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ (253,3)	1)	1)
X	1-Phenyl-3-(N-äthyl-N-phenyl-amino)-propandion-(1.2)	54,5 ^a 60,0 ^b	111 (Äthanol o. PÄ)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ (267,3)	ber.: 76,37	6,42
					gef.: 76,58	6,47

PÄ = Petroläther (50—80°C).

IV. Kondensation von N-Methyl- bzw. N-Äthyl-anilin mit 1.4-Dibrom-butandion-(2.3)

Allgemeine Vorschrift

0,02 Mol sekundäres aromatisches Amin werden mit 15 ml Äthanol und 0,02 Mol NaHCO_3 versetzt. Anschließend werden 0,01 Mol 1.4-Dibrom-butandion-(2.3) nach und nach unter Rühren eingetragen. Dann wird im Wasserbad 90 Minuten auf 50° erwärmt, wobei CO_2 -Entwicklung auftritt. Die Lösung färbt sich dabei dunkelrot. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird vom restlichen Natriumhydrogencarbonat und Natriumbromid abfiltriert und mit wenig Alkohol gewaschen. Die Lösung wird dann im Vakuum eingeeengt. Beim Abkühlen fallen schwachgelbe Kristalle aus. Diese werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert.

Tabelle 6

1.4-Bis-(N-alkyl-N-phenyl-amino)-butandion-(2.3) (XI, XII)

Nr.	Name	Ausbeute % d. Th.	Schmp. $^\circ\text{C}$	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse	
					C	H
XI	1.4-Bis-(N-methyl-N-phenyl-amino)-butandion-(2.3)	30,1	139–141 (Äthanol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (296,4)	ber.: 72,95 gef.: 73,46	6,80 6,99
XII	1.4-Bis-(N-äthyl-N-phenyl-amino)-butandion-(2.3)	27,8	62–64 (PÄ)	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (324,4)	ber.: 74,08 gef.: 74,50	7,46 7,31

PÄ = Petroläther ($50\text{--}80^\circ\text{C}$).

V. Kondensation von V mit o-Phenylen-diamin zu 2-Phenyl-3-(1'.3'-dimethyl-indolyl-2')-chinoxalin (XIII)

1,39 g (0,005 Mol) der Verbindung V werden in heißem Äthanol gelöst. Dazu gibt man eine konzentrierte Lösung von 0,54 g (0,005 Mol) o-Phenylen-diamin in Äthanol. Die Mischung läßt man dann eine Stunde unter Rückfluß kochen und anschließend langsam abkühlen. Aus der Lösung fallen derbe gelbe Nadeln aus. Diese werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 40% d. Th.; Schmp. $175\text{--}177^\circ$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (349,4) ber.: N 12,02; gef.: N 11,93.

Herrn Prof. Dr. M. MÜHLSTÄDT sind wir für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Außerdem danken wir den Herren Dr. R. BORS DORF und Dr. M. SCHOLZ für die umfangreiche Diskussion der Spektren sowie Herrn R. MARTIN für die Anfertigung der Mikro-Analysen.

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 17. April 1964.