

Reduktionsprodukte des 8-Nitronaphthaldehydes-(1)

(Eine neue Synthese des Benz[cd]indolins)

Von

G. Spittler*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingegangen am 31. Juli 1959)

Durch katalytische Reduktion des 8-Nitronaphthaldehydes-(1) V in alkohol. Lösung mit PtO_2 entsteht in guter Ausbeute das instabile Benz[cd]indolin VII. Die weitere katalytische Reduktion seines stabilen N-Acetylderivates VIII führt zu einem acetylierten 1,2,6,7,8,8a-Hexahydro-benz[cd]indol XI. Bei der Reduktion des Dimethylacetals von V mit Natrium und Alkohol erhält man das 8-Amino-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin XVII.

Als Ausgangsmaterial für die Lysergsäuresynthese von *Woodward*¹ sowie für Syntheseveruche anderer Arbeitskreise diente ein geeignet substituiertes Hexahydro- bzw. Tetrahydrobenz[cd]indolderivat.

Während *Uhle*² das Ringsystem des Tetrahydrobenz[cd]indols I und später *Woodward*¹ jenes des Hexahydrobenz[cd]indols II von einem Indol-derivat ausgehend aufbauten, versuchten *Jacobs* und *Gould*³ sowie *Grob*⁴ dieses Problem durch Hydrierung geeigneter Verbindungen des Naphthalins zu lösen.

Hier soll über Modellversuche berichtet werden, die ebenfalls die Darstellung von Tetra- bzw. Hexahydrobenz[cd]indol-derivaten zum Ziele hatten.

* dzt. II. Chemisches Institut der Universität Wien.

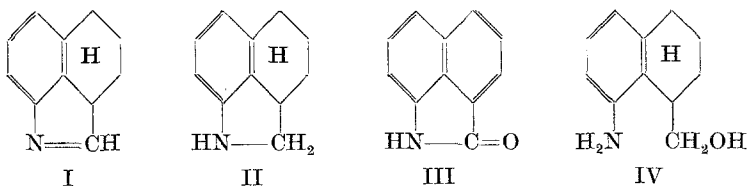
¹ *E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, R. G. Jones* und *R. B. Woodward*, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5256 (1954).

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

³ *W. A. Jacobs* und *R. G. Gould*, *J. Biol. Chem.* **120**, 141 (1937).

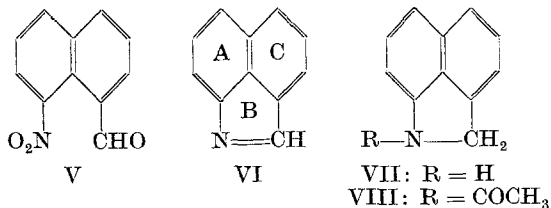
⁴ *C. A. Grob* und *Hj. U. Schmid*, *Helv. chim. Acta* **33**, 1955 (1950).

Jacobs und *Gould* hatten durch Natrium/Alkohol-Reduktion von Naphthostyryl III, in dem der tricyclische Ring des Benz[cd]indols bereits vorgebildet ist, das Tetrahydrobenz[cd]indol II erhalten, daneben allerdings in ziemlicher Menge ein weiteres Reduktionsprodukt, das 8-Amino-1-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin IV.



Als Ausgangsmaterial für die im folgenden beschriebenen Versuche wurde ebenfalls ein Naphthalinderivat, der 8-Nitronaphthaldehyd-(1) V⁵, gewählt.

Durch Reduktion sollte die Nitro- in die Amino-gruppe übergeführt werden und der auf diese Weise dargestellte Aminoaldehyd in einer intramolekularen Ringschlußreaktion unter Wasseraustritt das bisher nicht bekannte Benz[cd]indol VI bilden. Dieses hätte dann weiter reduziert werden sollen. Die skizzierte Syntheseroute hätte gegenüber der von *Gould* den Vorteil wesentlich milderer Reduktionsbedingungen gehabt, so daß die Möglichkeit unerwünschter Nebenreaktionen geringer geworden wäre.



Die katalytische Reduktion des 8-Nitronaphthaldehydes-(1) V war bereits von *Ruggli*⁶ versucht worden, doch berichtete er, daß nach Aufnahme von 3 Mol H₂ lediglich ein amorphes, nicht acetylierbares Pulver entstand.

Im Gegensatz zu den Versuchen *Rugglis* gelang es, durch Hydrierung von V mit PtO₂ als Katalysator in alkohol. Lösung unter Druck und etwas erhöhter Temperatur in guter Ausbeute ein instabiles kristallines Reaktionsprodukt zu fassen (Vers. 1). Dieses war allerdings nicht das gesuchte Benz[cd]indol VI, sondern eine weiter hydrierte Verbindung, das bereits von *Stoll*⁷ beschriebene, durch LiAlH₄-Reduktion von Naphthostyryl III erhaltene Benz[cd]indolin VII. Zur weiteren Charakterisierung wurde VII mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in sein ebenfalls schon von *Stoll* dargestelltes stabiles N-Acetylderivat VIII übergeführt. Die

⁵ G. Spitteller und J. Derkosch, Mh. Chem. **90**, 634 (1959).

⁶ P. Ruggli und E. Burckhardt, Helv. chim. Acta **23**, 441 (1940).

⁷ A. Stoll, Th. Petrzilka und J. Rutschmann, Helv. chim. Acta **33**, 2254, (1950)

Identität unserer Verbindung mit der von *Stoll* wurde durch Schmelzpunkt und Analyse sichergestellt.

Damit gelang es zu zeigen, daß auch vom 8-Nitronaphthaldehyd-(1) ausgehend das Benz[cd]indolsystem aufgebaut werden kann. Gleichzeitig wurde, da die 8-Nitronaphthylketone⁵ — wie in einer folgenden Arbeit gezeigt werden wird — in ähnlicher Weise reduzierbar sind, ein neuer Weg zur Darstellung der bisher nur schwer zugänglichen 2-substituierten Benz[cd]indoline gewiesen.

Weil das Benz[cd]indolin wegen seiner Labilität weiteren Reduktionsversuchen unzugänglich war, wurden diese an seinem stabilen N-Acetylderivat VIII ausgeführt.

Sowohl Naphthalin als auch Naphthoesäure lassen sich mit Natriumamalgam in ihre Dihydroverbindungen überführen. Ein gleiches wurde von VIII erwartet. Das Dihydronaphthalin-system hätte sich nach der Verseifung des schützenden Acetylrestes zum Tetrahydrobenz[cd]indol I isomerisieren sollen. VIII wurde jedoch entgegen diesen Erwartungen von Natriumamalgam nicht angegriffen, auch milde katalytische Reduktionsversuche lieferten das unumgesetzte Ausgangsmaterial zurück.

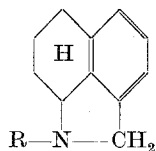
Erst unter erhöhtem Druck und bei erhöhter Temperatur entstand bei der katalytischen Reduktion mit Pd/C in Eisessig eine kristalline Verbindung (Vers. 2).

Die Analyse ergab für die Bruttoformel $C_{13}H_{15}NO$ stimmende Werte, wodurch der desacetylierten Verbindung die Formel eines Hexahydrobenz[cd]indols zukommen mußte. Zur Beantwortung der Frage, welcher Teil des Naphthalinringes der Hydrierung anheim gefallen war, wurde die Acetylgruppe mit 2 n HCl verseift (Vers. 3). Die verseifte Verbindung sollte, falls der Kern A bei der Hydrierung aromatisch geblieben war, nur die schwach basischen Eigenschaften eines Anilinderivates zeigen, war Kern A jedoch hydriert worden, so mußte die verseifte Verbindung eine starke cycloaliphatische Base sein.

Das instabile, stark basische (Carbonatbildung an der Luft) Verseifungsprodukt IX kristallisierte nicht und wurde daher als Chlorhydrat zur Analyse gebracht. Die als sekundär erkannte Natur des N-Atoms (Bildung eines kristallinen Nitrosoderivates X) bewies das Vorliegen eines tricyclischen Ringes. Die freie Base IX ließ sich mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in ihr Acetylderivat XI rücküberführen.

Diese Befunde sowie die starke Basizität von IX zeigten, daß in der Verbindung IX ein kondensiertes Dihydroisindolsystem vorliegt, das als 1,2,6,7,8,8a-Hexahydrobenz[cd]indol bezeichnet werden kann. Dihydroisindole werden als starke Basen beschrieben, die an der Luft CO_2 anziehen⁸.

⁸ *E. Späth* und *F. Breusch*, Mh. Chem. **50**, 354 (1928).



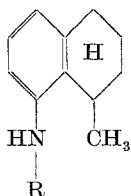
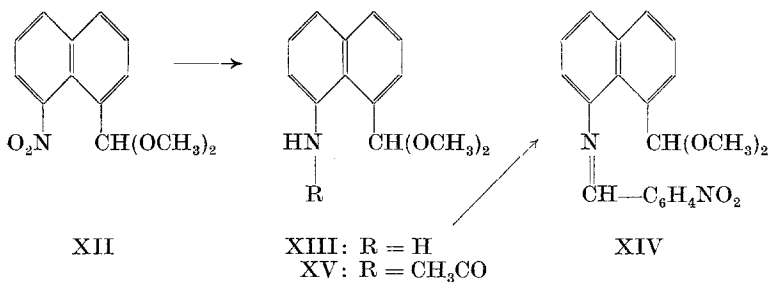
IX: R = H X: R = NO XI: R = CH₃CO

Da bei der Hydrierung des N-Acetyl-benz[cd]indolins VIII nicht der Kern C, sondern Kern A angegriffen wurde, schien es aussichtslos, auf diesem Weg die Darstellung von I bzw. II anzustreben. Für die folgenden Versuche wurde daher das 8-Nitronaphthaldehyd-dimethylacetal XII⁵ eingesetzt. Von dem gegen Alkali stabilen Acetal war zu erwarten, daß es nach der Reduktion zum Aminoacetal mit Säure zum Benz[cd]indol ringgeschlossen werden könnte.

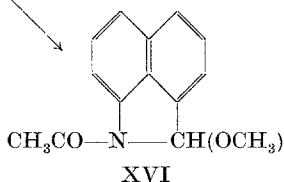
Bei der katalytischen Reduktion von XII mit PtO₂ in Alkohol ließ sich nach Aufnahme von 3 Mol H₂ ein sehr instabiles Öl XIII fassen (Vers. 4). Aus der nicht destillierbaren Verbindung, die die typischen Eigenschaften eines primären aromatischenamins zeigte, wurde durch Umsatz mit p-Nitrobenzaldehyd ein kristallines Derivat XIV erhalten. Die Analysenwerte von XIV entsprachen der erwarteten Bruttoformel C₂₀H₁₈N₂O₄, so daß in der öligen Verbindung XIII das 8-Aminonaphthaldehyd-dimethylacetal vorliegen muß.

Versuche, durch saure Behandlung von XIII den Ringschluß zum Benz[cd]indol zu erzielen, scheiterten an der Instabilität der Verbindung.

Mit Essigsäureanhydrid und Pyridin konnte XIII zum stabilen N-Acetylderivat XV acetyliert werden (Vers. 5). XV wurde ebenso



XVII: R = H
XVIII: R = CO · C₆H₅



wie VIII von Natriumamalgam nicht angegriffen; bei der katalytischen Reduktion mit PtO_2 bei erhöhter Temperatur und unter Druck trat Verharzung ein. Dagegen entstand aus XV beim bloßen Erhitzen in einer H_2 -Atmosphäre unter Druck unter Abspaltung von einem Mol Methanol das 1-Acetyl-2-methoxybenz[cd]indolin XVI (Vers. 6).

Bei der Reduktion von XII mit Na und Alkohol wurde in guter Ausbeute ein öliges, basisches Reaktionsprodukt erhalten (Vers. 7). Dieses besaß eine primäre aromatische Aminogruppe, wie sich durch Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol zu einem Farbstoff beweisen ließ. Die Analyse des kristallisierten N-Benzoylderivates XVIII lieferte für die Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ stimmende Werte, so daß in der freien Base nur das 8-Amino-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin XVII vorliegen kann. Die Acetalgruppe war also bei der Natrium/Alkohol-Reduktion in die Methylgruppe übergeführt worden.

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider danke ich für die Überlassung des Arbeitsgebietes und zahlreiche anregende Diskussionen.

Die Analysen wurden im Mikrolabor (Doz. Dr. G. Kainz) des II. Chemischen Institutes der Universität Wien ausgeführt.

Experimenteller Teil

Vers. 1: Katalytische Reduktion von 8-Nitronaphthaldehyd-(1) V zum Benz[cd]indolin VII: 2 g V, 200 mg PtO_2 und 50 ml Alkohol wurden unter 70 atü H_2 -Druck bei 40° 2 Stdn. im Autoklaven geschüttelt. Schon beim Abfiltrieren des Katalysators färbte sich die ursprünglich hellgelbe Hydrierlösung rot. Sie zeigte eine stark positive Fichtenspanreaktion⁵ und ergab mit $n/10$ HCl eine intensive Blaufärbung⁷. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vak. verblieb ein rotes Öl, das beim Anreiben mit einigen Tropfen Alkohol kristallisierte. Die ursprünglich fast weißen Kristalle färbten sich beim Stehen an der Luft rasch blau. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz die Verbindung unscharf zwischen 68 — 75° . Ausb. 1,4 g (90% d. Th.) an VII.

Zur *Acetylierung* wurden 1,4 g VII in 2,6 ml Pyridin gelöst und tropfenweise 2 g Essigsäureanhydrid unter Kühlung zugefügt. Nach eintägigem Stehen wurde von der rötlich gefärbten Lösung der Vakuum-eindampfstoff hergestellt. Es schieden sich 1,2 g (67% d. Th.) weiße Kristalle VIII ab, die zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert wurden. Schmp. 105 — 106° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ (197,3). Ber. N 7,10. Gef. N 7,13.

VIII wird besser durch Reduktion von V ohne Isolierung des instabilen VII dargestellt. Das nach der Hydrierung von V erhaltene ölige Rohprodukt wird sofort acetyliert. Sollte das Reaktionsprodukt infolge von Verunreinigungen dunkel gefärbt sein und nicht kristallisieren, so kann es durch Kugelrohrdestillation gereinigt werden. VIII geht zwischen 150 — 160° bei einem Druck von 0,5 mm über.

Vers. 2: Katalytische Reduktion von VIII zum N-Acetyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydrobenz[cd]indol XI: 1 g VIII wurde in 25 ml Eisessig gelöst und

nach Zusatz von 300 mg Pd/C 4 Stdn. bei 120—140 atü H₂-Druck zwischen 110 und 120° im Autoklaven geschüttelt. Das farblose Katalysatorfiltrat hinterließ einen rötlichen Eindampfrest, der in Äther aufgenommen und — nach dem Abfiltrieren von etwas unlöslichem Harz — im Kugelrohr destilliert wurde. Zwischen 133—138° bei 0,5 mm Druck ging ein farbloses Öl über, das in der Vorlage kristallisierte. Die Verbindung ist in Alkohol sehr leicht löslich und wurde daher zur Analyse aus Äther umkristallisiert. Ausb. 0,6 g (61% d. Th.) an XI. Schmp. 114—115°.

C₁₃H₁₅NO (201,3). Ber. C 77,56, H 7,52. Gef. C 77,37, H 7,40.

Vers. 3: Verseifung des N-Acetyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydrobenz[cd]indols XI zu IX: 0,6 g XI wurden in 20 ml 2 n HCl 2 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dieser Zeit war eine homogene, tief rote Lösung entstanden. Sie wurde zur Entfernung geringer Mengen Neutralteile mit Äther extrahiert, dann mit 2 n NaOH alkalisiert und die ölig abgeschiedene Base ausgeäthert. Der Eindampfrest dieses Ätherextrakts wurde im Kugelrohr destilliert. Zwischen 75 und 85°/0,5 mm ging ein farbloses Öl über, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausb. 0,4 g (84% d. Th.) an IX.

Die sehr leicht in organischen Solventien, schwerer in Wasser lösliche Base färbte sich bei Luftzutritt rot und zog begierig CO₂ an. Die wäßrige Lösung färbte Phenolphthalein rot. Die Base gab keine positive Fichtenspanreaktion, mit *Ehrlichs* Reagenz färbte sie sich erst rot und dann blau.

Um zu einer kristallinen Verbindung zu gelangen, wurde IX in das Chlorhydrat übergeführt: Man löste 125 mg Base in 2 ml Aceton und fällte das Chlorhydrat mit absol. Äther. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch Alkohol: Aceton (1:5) wurden 84 mg (55% d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 214—216° u. Zers. erhalten.

C₁₁H₁₄ClN (195,7). Ber. C 67,50, H 7,22, N 7,16.
Gef. C 67,65, H 7,47, N 7,35.

Zur Überführung der Base IX in ihr N-Nitrosoderivat X wurden 215 mg IX in 7 ml 2 n HCl gelöst und auf — 4° abgekühlt. Nach Zufügen einer Lösung von 200 mg NaNO₂ in 5 ml Wasser schied sich unter Trübung zuerst ein Öl ab, das nach längerem Stehen kristallin erstarrte (120 mg = 66% d. Th., da aus der Mutterlauge noch 65 mg unumgesetzte Base zurückgewonnen werden konnten). Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert. Die gelb gefärbten Kristalle zeigten einen Schmp. von 72—73°. Die Verbindung gab eine positive *Liebermannsche* Reaktion.

C₁₁H₁₂N₂O (188,3). Ber. N 14,88. Gef. N 14,84.

Zur *Acetylierung* der Base IX zu XI wurden 150 mg IX in 5 ml Pyridin gelöst und 3 ml Essigsäureanhydrid zugefügt. Nach Istdg. Erhitzen am siedenden Wasserbad zog man das überschüssige Pyridin und Essigsäureanhydrid im Vak. ab und nahm den Rückstand in Äther auf. Zur Entfernung nicht umgesetzter Base wurde mit n-HCl ausgeschüttelt, neutral gewaschen und der Eindampfrückstand der getrockneten Ätherlösung hergestellt. Bei der folgenden Kugelrohrdestillation ging zwischen 130 und 140°/0,5 mm ein farbloses Öl über, das beim Anreiben mit Äther kristallisierte. Ausb. 120 mg (63% d. Th.). Mit XI trat bei der Mischschmelzpunktsprobe keine Depression ein.

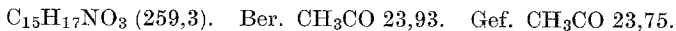
Vers. 4: Reduktion von 8-Nitronaphthaldehyd-dimethylacetal XII⁵ zum Amino-acetal XIII: 206 mg XII wurden in 10 ml Alkohol gelöst und zu 40 mg aushydrirtem PtO₂ in einer alkohol. Lösung von 40 mg Natriumacetat zugefügt. Nach 15 Min. war die für die Aufnahme von 3 Mol H₂ berechnete Menge Wasserstoff verbraucht (64 ml), darüber hinaus wurden noch 6 ml H₂ aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert und die farblose alkohol. Lösung im Vak. in der Kälte zur Trockene gebracht. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wurde in absol. Benzol aufgenommen und dadurch vom abgeschiedenen Natriumacetat getrennt. Nach Entfernung des Benzols im Vak. verblieb ein helles Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Das nicht destillierbare Öl färbte sich mit Säuren sofort blau, nach kurzfristigem Stehen ging es in einen braunen schmierigen Körper über. Eine primäre aromatische Aminogruppe ließ sich durch Diazotieren und anschließende Kupplung mit β -Naphthol zu einem roten Farbstoff nachweisen.

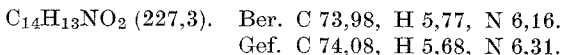
Zur Darstellung des *p*-Nitrobenzyliden-derivates XIV wurden 530 mg XIII mit 20 ml einer alkohol. Lösung von 545 mg *p*-Nitrobenzaldehyd versetzt und 5 Min. am Wasserbad gelinde erwärmt. Aus der rötlich-gelben Lösung setzten sich beim Erkalten 630 mg (73% d. Th.) gelbe Kristalle XIV ab, die zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert wurden. Schmp. 151°.



Vers. 5: Darstellung von 8-Acetylaminonaphthaldehyd-dimethylacetal XV aus XIII: 218 mg XIII wurden mit je 2 ml Essigsäureanhydrid und Pyridin 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Die ursprünglich rote Lösung färbte sich allmählich braun. Nach dem Entfernen des überschüssigen Pyridins und Essigsäureanhydrids im Vak. wurde der dunkle Rückstand einer Kugelrohrdestillation bei 0,5 mm unterworfen. Zwischen 150 und 160° ging ein gelblich gefärbtes Öl über, das beim Anreiben mit Äther kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus 70proz. Methanol ließen sich 90 mg (35% d. Th.) weiße Kristalle XV vom Schmp. 84° isolieren.



Vers. 6: Darstellung von 1-Aceyl-2-methoxy-benz[cd]indolin XVI aus XV: 2,1 g XV wurden in 40 ml Eisessig gelöst und 2 Stdn. bei 50° unter 100 atü in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die gelb gefärbte Lösung wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die neutral gewaschene und zur Trockene gebrachte Ätherlösung hinterließ einen gelblich gefärbten Rückstand, der beim Anreiben kristallin erstarrte. Zur weiteren Reinigung wurde bei 0,5 mm im Vak. destilliert. Zwischen 150 und 170° ging ein zähes Öl über, das in der Vorlage kristallisierte. Zur Analyse wurde aus 70proz. Methanol umkristallisiert. Ausb. 1,38 g (75% d. Th.).



Vers. 7: Reduktion von 8-Nitronaphthaldehyd-dimethylacetal XII zu 8-Amino-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin XVII: 4 g XII wurden in 100 ml absol. Alkohol gelöst, die Lösung zum Sieden erhitzt und anteilweise 10 g Na eingetragen. Nach Verbrauch des Na wurde noch 15 Min. weitergekocht, dann abgekühlt, mit ca. 100 ml Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die rote Ätherlösung wurde zur Gewinnung der basischen Anteile mit n-HCl ausgeschüttet. Die wäßrige Lösung wurde mit 2 n-NaOH alkalisiert, die

ölige Base in Äther aufgenommen, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und dann der Äther im Vak. abdestilliert. Als Rückstand verblieben 2,67 g (98% d. Th.) eines roten Öles, das durch Kugelrohrdestillation bei 0,5 mm Druck gereinigt wurde. Zwischen 120 und 130° ging ein farbloses, stark nach aromatischen Basen riechendes Öl über, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Mit β -Naphthol bildete dieses Öl nach vorangegangener Diazotierung einen roten Farbstoff.

Um zu einer kristallisierenden Verbindung zu gelangen, wurde die Base XVII in ihr N-Benzoylderivat XVIII übergeführt: 2 g XVII wurden in 60 ml 2 n-Natronlauge tropfenweise mit 3 g Benzoylchlorid versetzt. Nach kräftigem Schütteln schied sich ein gelbliches Öl ab, das beim Anreiben mit Äther kristallisierte. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1,8 g (59% d. Th.), Schmp. 184°.

$C_{18}H_{19}NO$ (265,4). Ber. N 5,28. Gef. N 5,47.