

Synthesen von Heterocyclen, 149. Mitt.:

Über Reaktionen mit cyclischen Oxalylverbindungen, 3. Mitt.

Von

G. Kollenz, E. Ziegler*, M. Eder und E. Prewedourakis

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 8. April 1970)

Propiophenon-N,N-diphenylhydrazon reagiert mit Oxalylchlorid zum 1-Diphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydropyrrol-2,3-dion (1), welches sich beim Erhitzen auf 130—140° zum 2,3-Dioxo-8,8a-diphenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-3a-methyl-pyrrolo[2,3-b]indol (2) isomerisiert. Analog verhalten sich Butyrophenon-N,N-diphenylhydrazon und Propiophenon-N-methyl-N-phenylhydrazon.

Synthesis of Heterocyclic Compounds, CIL: Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds III.

Propiophenone-N,N-diphenylhydrazone reacts with oxalyl chloride to give 1-diphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydropyrrole-2,3-dione (1), which is isomerized at 130—140° yielding 2,3-dioxo-8,8a-diphenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-3a-methyl-pyrrolo[2,3-b]indole (2). Butyrophenone-N,N-diphenylhydrazone and propiophenone-N-methyl-N-phenylhydrazone react in a similar way.

Nach Ziegler und Mitarb. reagieren Cyclanonanile¹ und Anile aliphatisch-aromat.- β -Dicarbonylverbindungen² sowie N,N-disubst. Cyclanonhydrazone² mit Oxalylchlorid zu entsprechenden N-Phenyl- bzw. N-Dialkyl(diaryl)-amino-pyrrol-2,3-dionen.

In Fortführung dieser Versuchsreihe läßt sich zeigen, daß durch Umsetzung von Propiophenon-N,N-diphenylhydrazon mit Oxalylchlorid das tiefrote 1-Diphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydropyrrol-2,3-dion (1) entsteht, dessen Struktur durch die Elementar-

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka, Techn. Hochschule Wien, mit freundschaftlichen Grüßen und besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ 1. Mitt.: E. Ziegler, F. Hradetzky und M. Eder, Mh. Chem. **97**, 1391 (1966).

² 2. Mitt.: E. Ziegler, M. Eder, C. Beleggratis und E. Prewedourakis, Mh. Chem. **98**, 2249 (1967).

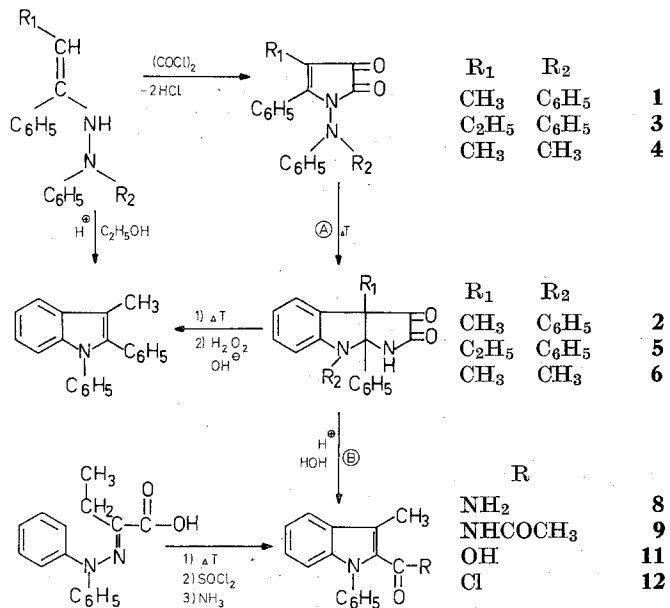
analyse sowie IR- und NMR-spektroskop. Daten gesichert erscheint. Diese Verbindung zeigt bei kurzer thermischer Belastung ein interessantes Verhalten. Erhitzt man nämlich **1** auf 130—140°, so setzt unter exothermer Reaktion Gasentwicklung ein. Aus der erkalteten Schmelze läßt sich eine hellgelbe Substanz isolieren (**2**) (84% d. Th.), deren Zusammensetzung und Molekulargewicht überraschenderweise keinen Unterschied zur Ausgangsverbindung **1** zeigen.

Die beobachtbare Gasentwicklung geht also nur auf eine Nebenreaktion zurück; die IR-spektr. Untersuchung des entweichenden Gasgemisches hat ergeben, daß es aus etwa 90% CO und 7—10% Methylketen besteht.

Im Einklang mit IR- und NMR-spektr. Untersuchungsergebnissen ist **2** als 2,3-Dioxo-8,8a-diphenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-3a-methylpyrrolo[2,3-*b*]indol (**2**) formuliert worden.

In Analogie dazu bilden Butyrophenon-N,N-diphenyl-hydrizon bzw. Propiophenon-N-methyl-N-phenyl-hydrizon mit Oxalylchlorid die roten Pyrroldion-Derivate **3** und **4**, die sich durch Erhitzen in die entsprechenden gelben Pyrrolo-indole **5** bzw. **6** umlagern lassen.

Um die Struktur dieser Tricyclen **2**, **5** und **6** auch auf präparativchem. Weg zu untermauern, sind mit **2** einige Abbauersuche durchgeführt worden.



Erhitzt man **2** im Vakuum auf 230°, so sublimiert eine farblose Substanz vom Schmp. 116°, welche durch Vergleich mit einer nach *Neber*

et al.³ hergestellten Verbindung als 3-Methyl-1,2-diphenyl-indol (**7**) identifizierbar ist. Dieses Indol **7** kann aber auch bei der Hydrolyse von **2** mit alkal. H₂O₂ erhalten werden. *Ziegler* und *Kappe*⁴ haben z. B. auf diesem Weg 1,7-Trimethylen-isatin zu der entsprechenden Tetrahydrochinolin-carbonsäure abgebaut. Übrigens ist ein solches Verfahren⁵ zur Darstellung seltener Anthranilsäuren schon im Jahre 1924 beschrieben worden. Im Falle der Verbindung **2** läuft die Hydrolyse jedoch über die Stufe der Aminocarbonsäure zum stabilen Indol-Derivat weiter. Die Bildung von **7** kann somit als Beweis für das Vorhandensein des Indol-Ringerüstes in **2** geltend gemacht werden.

Läßt man hingegen verd. äthanol. HCl auf **2** einwirken, so entsteht nach 4stdg. Erhitzen in quantit. Ausb. eine farblose Substanz, die auf Grund der Ergebnisse der analyt. sowie der IR- und NMR-spektr. Untersuchungen als 3-Methyl-1-phenyl-indol-2-carbonsäureamid (**8**) anzusehen ist.

Die Tatsache, daß sich dieses Säureamid jedem Versuch einer weiteren Verseifung hartnäckig widersetzt, läßt zunächst Zweifel an der Richtigkeit der angeführten Struktur aufkommen. Allerdings gibt es einige Beispiele in der Literatur^{6, 7}, wonach ähnlich gebaute α,β -ungesättigte Säureamide ebenfalls nicht weiter hydrolysierbar sind.

Es gelingt aber, **8** durch Erhitzen in Essigsäureanhydrid in das N-Acetat **9** überzuführen. Den endgültigen Beweis, daß **8** ein substit. Indol-carbonsäureamid ist, bringt jedoch eine unabhängige Synthese, die von der α -Oxobuttersäure ausgeht. Letztere gibt mit N,N-Diphenylhydrazin das gelbe Hydrazon **10**, welches leicht den *Fischer*-Indol-Ringschluß zur 3-Methyl-1-phenyl-2-carbonsäure (**11**) eingeht. Das nach Einwirkung von SOCl₂ erhaltene Säurechlorid **12** setzt sich mit wäßr. NH₃ rasch in das gewünschte Säureamid **8** um, welches sich als identisch mit dem bei der sauren Hydrolyse von **2** hergestellten Produkt erweist.

Vom reaktionsmechanistischen Standpunkt aus sind 2 Schritte dieser Reaktionsfolge von großem Interesse:

1. Die thermische Umlagerung der Pyrrol-2,3-dione **1**, **3** und **4** zu den Pyrrolo-indolen **2**, **5** bzw. **6**,
2. die Hydrolyse des Pyrrolo-indols **2** zum Indol-carbonsäureamid **8**.

1. Für die Reaktion **1** \rightarrow **2** gibt es im Prinzip 3 Alternativen:

Diese Umlagerung könnte nämlich a) nach dem *Fischer*-Indol-Ringschlußmechanismus („concerted“), b) über eine Heterolyse der

³ P. W. Neber, G. Knöller, K. Herbst und A. Trissler, Ann. Chem. **471**, 131 (1929).

⁴ E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 698 (1963).

⁵ Kalle & Co., DR-Pat. 375 616; Chem. Zbl. **1924 I**, 966.

⁶ G. Heller und P. Wunderlich, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 1617 (1914).

⁷ E. Campaigne, G. F. Bulbenko, W. E. Kreighbaum und D. R. Maudling, J. Org. Chem. **27**, 4428 (1962).

N—N-Bindung („ionisch“) oder c) nach einer homolytischen Spaltung der N—N-Bindung („radikalisch“) ablaufen.

a) Bekanntlich³ gehen gerade N,N-Diphenylhydrazone sehr leicht und unter relativ milden Bedingungen den Indol-Ringschluß nach *Fischer* ein. Der Mechanismus dieser Cyclisierung ist 1918 von *Robinson* und *Robinson*⁸ aufgeklärt und auch durch neuere Arbeiten wiederholt bestätigt worden⁹. Bei einem Vergleich der für den Ablauf einer *Fischer*-Indol-Synthese maßgeblichen Kriterien⁹ — Ausbildung des Hydrazon \rightleftharpoons Enhydrazin-Gleichgewichtes, Knüpfung der neuen C—C-Bindung („concerted“) und Ringschluß unter NH_3 -Abspaltung — mit der hier vorliegenden Umlagerung, kann folgendes festgestellt werden:

Die für die Geschwindigkeit und den quantitativen Verlauf der Indol-Synthese wesentliche Ausbildung der Enhydrazin-Struktur ist durch ihre Fixierung im Pyrrol-dion-Ring praktisch vorgegeben. Allerdings kann gerade durch die weitgehende Planarität dieses Pyrrol-Ringes die notwendige Annäherung der beiden Knüpfstellen für die neu zu bildende C—C-Bindung ohne primäre Aufspaltung der N—N-Bindung *nicht* erfolgen. Dadurch ist aber ein echter „concerted“-Mechanismus aus sterischen Gründen wohl nicht möglich. Die Tatsache schließlich, daß durch den Einbau des β -Hydrazin-Stickstoffes dessen Abspaltung als NH_3 verhindert wird, ist daher nur von sekundärer Bedeutung.

b) Um nun die Frage zu klären, wie weit es zu einer heterolytischen Spaltung der N—N-Bindung kommen kann, ist die Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit in unterschiedlich polaren Medien untersucht worden. Messungen im UV haben gezeigt, daß die Geschwindigkeit der Umlagerung im polaren Lösungsmittel (*DMF*) gegenüber dem unpolaren (Xylol) etwas gesteigert ist. Außerdem kann nach Auswertung des $\log \epsilon, t(\text{Min.})$ -Diagramms ein anscheinend monomolekularer Verlauf dieser Reaktion festgestellt werden.

c) Schließlich stellt sich bei ESR-spektr. Untersuchungen heraus, daß die thermisch initiierte Umlagerung ohne Zweifel über radikalische Zwischenstufen verläuft. Wegen Überlagerung verschiedener Signale sind leider keine Feinstrukturen im Spektrum und somit keine eindeutigen Aussagen über die Struktur der Radikale zu erhalten.

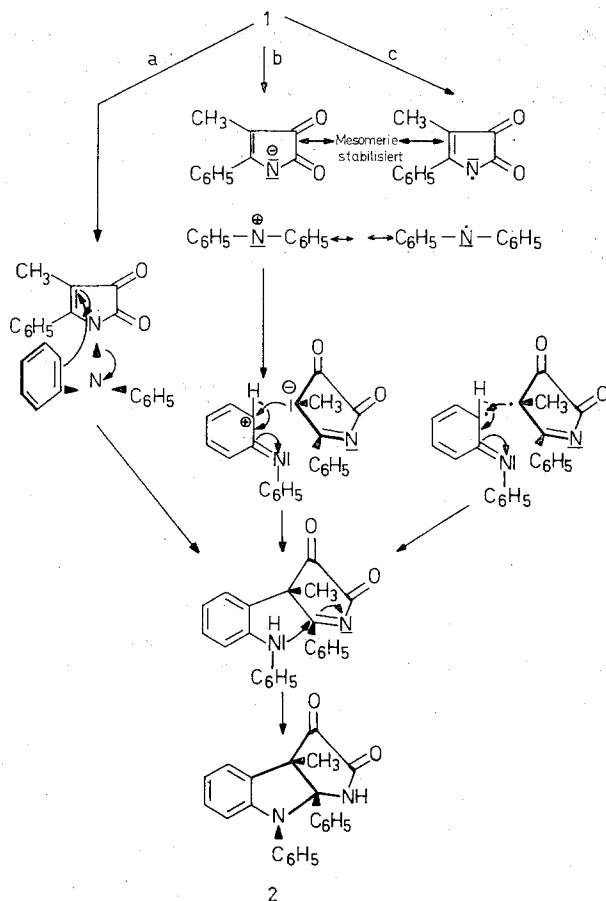
In diesem Zusammenhang sind die von *Neugebauer* und *Fischer*¹⁰ von den strukturverwandten Tetraarylhydrazinen aufgenommenen ESR-Spektren von Interesse. Basierend auf den richtungweisenden Arbeiten von

⁸ *G. M. Robinson* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. [London] **113**, 639 (1918).

⁹ Zusammenfassungen: *B. Robinson*, Chem. Rev. **63**, 373 (1963) bzw. Chem. Rev. **69**, 227 (1969).

¹⁰ *F. A. Neugebauer* und *P. H. H. Fischer*, Chem. Ber. **98**, 844 (1965).

Wieland¹¹ haben die beiden Autoren festgestellt, daß eine Dissoziation des Tetraphenylhydrazins in die beiden Diphenylamin-Radikale oberhalb 90° möglich ist, wogegen kernsubstituierte Vertreter bereits bei Zimmertemp. mit ihren Radikalen im Gleichgewicht stehen. Daß bei der Umlagerung **1** → **2** kein Diphenylamin bzw. Tetraphenylhydrazin als Nebenprodukte isolierbar sind, steht in Analogie zu Beobachtungen von Musso¹², wonach beim Erhitzen von Tetraphenylhydrazin selbst neben geringen Mengen Diphenylamin hauptsächlich polymere, nicht kristallisierbare Produkte erhalten worden sind.



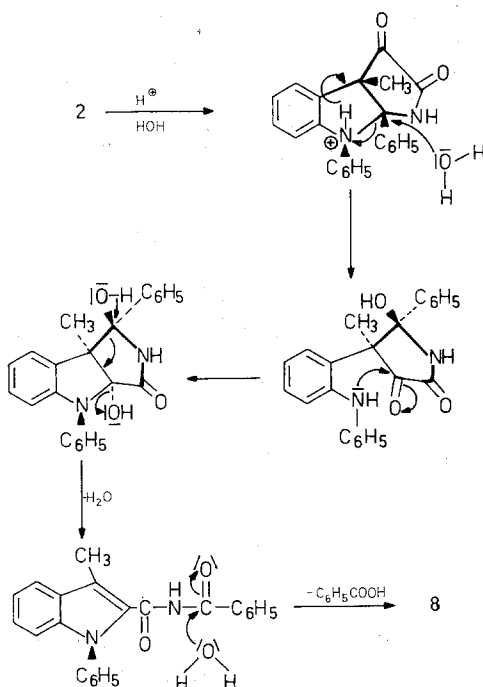
Wenn man nun zusammenfassend die unter den Punkten a), b) und c) angeführten Aspekte vergleicht, so kommt man zu dem Schluß, daß

¹¹ H. Wieland, Ann. Chem. **381**, 209 (1911); H. Wieland und H. Lecher, Ann. Chem. **392**, 156 (1912).

¹² H. Musso, Chem. Ber. **92**, 2881 (1959).

bei Durchführung der Reaktion im unpolaren Medium (trockenes Erhitzen bzw. inertes Lösungsmittel) ein Verlauf nach einem radikalischen Mechanismus wahrscheinlich ist. Im polaren Medium ist jedoch auch ein ionischer Ablauf denkbar. Die in beiden Fällen auftretenden Zwischenprodukte sind in etwa gleicher Weise mesomeriestabilisiert. Ein „concerted“-Mechanismus, wie ihn die *Fischer-Indol-Synthese* verlangt, ist aus sterischen Gründen und auf Grund der ESR-spektr. Ergebnisse praktisch abzulehnen.

2. Bei der sauren Hydrolyse des Pyrrolo-indols **2** kann primär ein Angriff an der Amino-Gruppierung des Moleküls angenommen werden. Nach Aufnahme eines Mols H_2O erfolgt wieder die Ausbildung des stabilen Indol-Ringes und nach Abspaltung von Benzoesäure ist das Indolcarbonsäureamid **8** als Endprodukt isolierbar. Aus dem Filtrat dieses schwerlöslichen Säureamids ist Benzoesäure tatsächlich in Substanz zu erhalten und durch Schmp. und IR-Spektrum eindeutig zu identifizieren.



Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. *1-Diphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-pyrrol-2,3-dion* (1)

10 g Propiophenon-N,N-diphenylhydrazon, gelöst in Äther, werden mit einer äther. Lösung von 4,5 g Oxalylchlorid bei 20° versetzt. Es tritt sofort intensive Rotfärbung auf; nach 2stdg. Erhitzen und Rühren fallen rote Kristalle an. Aus CCl₄ tiefrote Nadeln, Schmp. 148° (Zers.); Ausb. 10,2 g (87% d. Th.).

C₂₃H₁₈N₂O₂. Ber. C 77,95, H 5,12, N 7,90.
Gef. C 78,11, H 4,62, N 7,96.

IR (in KBr): 1770/cm (C=O), 1700/cm ($\begin{matrix} > & & \\ & \diagdown & / \\ & N-C=O \end{matrix}$)

NMR (in CCl₄), δ in ppm: 1,87 (CH₃), 6,9—7,45 (aromat. H).

2. *4-Äthyl-1-diphenylamino-5-phenyl-2,3-dihydro-pyrrol-2,3-dion* (3)

Man löst 0,5 g n-Butyrophenon-N,N-diphenylhydrazon und 0,2 g Oxalylchlorid in Äther und rührt 2 Stdn. bei 20°. Das über Nacht auskristallisierte Produkt wird aus CCl₄ gereinigt. Ausb. 0,3 g (54% d. Th.); die roten Prismen schmelzen bei 130—132° (Zers.).

C₂₄H₂₀N₂O₂. Ber. C 78,24, H 5,47, N 7,61.
Gef. C 78,00, H 5,49, N 7,74.

3. *4-Methyl-1-methyl-1-phenylamino-5-phenyl-2,3-dihydro-pyrrol-2,3-dion* (4)

In die äther. Lösung von 1,1 g Propiophenon-N-methyl-N-phenylhydrazon (gereinigt durch Destillation im Hochvak., Sdp._{0,2} = 150—152°) werden 0,8 g Oxalylchlorid, verdünnt mit Äther, unter Eiskühlung und Rühren langsam eingetropft. Nach 12 Stdn. kristallisieren 0,6 g (45% d. Th.) rote Nadeln. Aus Äthanol Schmp. 180—181° (Zers.).

C₁₈H₁₆N₂O₂. Ber. C 73,96, H 5,51, N 9,58.
Gef. C 73,81, H 5,20, N 9,75.

4. *2,3-Dioxo-8,8a-diphenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-3a-methyl-pyrrolo-[2,3-b]indol* (2)

Bei Erhitzen von 5 g 1 auf 135° setzt heftige Reaktion unter starker Erwärmung und CO-Entwicklung ein. Nach 1 Min. wird abgekühlt und die Schmelze mit Äther angerieben. Dabei resultieren 4,2 g (84% d. Th.) hellgelbe Prismen, die aus Benzol umkristallisierbar sind. Schmp. 212°.

C₂₃H₁₈N₂O₂ (354). Ber. C 77,95, H 5,12, N 7,90.
Gef. C 78,20, H 5,05, N 7,89.
MG (osmometr.). Gef. 370, 365.

IR (in KBr): 3200/cm (—NH—), 1770/cm (C=O), 1720/cm ($\begin{matrix} & H \\ & | \\ & -N-C=O \end{matrix}$).

NMR (in CDCl₃); δ in ppm: 1,1 (CH₃), 6,8—7,5 (aromat. H), 9,5 (NH).

5. *2,3-Dioxo-8,8a-diphenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-3a-äthyl-pyrrolo[2,3-b]-indol* (5)

0,2 g **3** erwärmt man 20 Min. auf 140—145°. Nach starker Gasentwicklung erstarrt die Schmelze noch in der Wärme. Anreiben mit Äther und Kristallisieren aus Benzol liefert das reine Produkt in Form von gelben Prismen. Schmp. 220—222°, Ausb. 0,18 g (90% d. Th.).

$C_{24}H_{20}N_2O_2$. Ber. C 78,24, H 5,47, N 7,61.
Gef. C 78,41, H 5,35, N 7,66.

6. *8-Methyl-2,3-dioxo-8a-phenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-3a-methyl-pyrrolo[2,3-b]indol* (6)

Nach 3min. Erhitzen von 0,2 g **4** auf 185—190° wird mit Äther aufgenommen. Die gelbe Substanz kristallisiert aus Äthanol in einer Ausb. von 0,1 g (50% d. Th.). Schmp. 228—230°.

$C_{18}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 73,96, H 5,51, N 9,58.
Gef. C 74,34, H 5,57, N 9,62.

7. *3-Methyl-1,2-diphenyl-indol* (7)³

a) Aus 0,2 g **2** sublimieren bei 230° (10 mm Hg) farblose Plättchen ab, die sich aus Äthanol reinigen lassen. Ausb. 0,1 g (60% d. Th.), Schmp. 116°.

b) Zu einer Suspension von 0,2 g **2** in 40 ml 2*n*-NaOH + 5 ml Äthanol werden in kleinen Teilen unter Rühren bei 15° 5 ml 30proz. H₂O₂ zugefügt. Nach 3 Stdn. saugt man das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0,08 g (48% d. Th.), Schmp. 115°.

Die unter a) und b) synthetisierten Verbindungen sind untereinander und mit der nach Neber³ hergestellten Vergleichssubstanz **7** identisch.

8. *α-Oxobuttersäure-N,N-diphenylhydrazon* (10)

Beim Zusammengeben von 1 g α-Oxobuttersäure und N,N-Diphenylhydrazin · HCl in Wasser bildet sich sofort eine Emulsion, die rasch kristallisiert. Aus Cyclohexan 2 g (77% d. Th.) hellgelbe Säulen, Schmp. 99°.

$C_{16}H_{16}N_2O_2$. Ber. N 10,54. Gef. N 10,58.

9. *3-Methyl-1-phenyl-indol-2-carbonsäure* (11)

0,5 g **10** werden zusammen mit 1 ml konz. HCl in Äthanol am Rückfluß erhitzt, bis die gelbe Farbe der Lösung verblaßt. Durch Zugabe von Wasser fällt eine farblose Substanz an. Ausb. 0,3 g (62% d. Th.). Aus Äthanol Schmp. 195—197°.

$C_{16}H_{13}N_2O_2$. Ber. C 76,48, H 5,21, N 5,58.
Gef. C 76,66, H 5,07, N 5,68.

10. *3-Methyl-1-phenyl-indol-2-carbonsäurechlorid* (12)

0,4 g gut getrocknete Indolcarbonsäure **11** erhitzt man ohne Lösungsmittel mit SOCl₂, bis die HCl- und SO₂-Entwicklung abebbt. Das überschüss. SOCl₂ wird vertrieben und der gelbe ölige Rückstand bei 220°/10 mm Hg destilliert. Ausb. 0,25 g (47% d. Th.).

$C_{16}H_{12}ClNO$. Ber. Cl 13,15. Gef. Cl 13,48.

11. 3-Methyl-1-phenyl-indol-2-carbonsäureamid (8)

a) Die Hydrolyse von 0,2 g **2** mit 1 ml 3*n*-HCl in 10 ml Äthanol führt nach 4 stdg. Sieden unter Rückfluß zu farblosem **8**; Ausb. 0,19 g (98% d. Th.). Aus Äthanol Schmp. 222—224°.

$C_{16}H_{14}N_2O$. Ber. C 76,78, H 5,63, N 11,19.

Gef. C 76,66, H 5,62, N 11,11.

IR (in KBr): 3180—3400/cm (—NH₂), 1640/cm (—C—NH₂).



NMR (in CF₃COOH), δ in ppm: 2,8 (CH₃), 7,1—8,0 (aromat. H).

b) 0,2 g **12** reagieren mit wäbr. konz. NH₃ im Überschuß unter Eiskühlung direkt zu einem farblosen Produkt, das aus Äthanol gereinigt wird. Ausb. 0,15 g (81% d. Th.) **8**, Schmp. 222°.

Ein Vergleich mit der unter a) erhaltenen Verbindung zeigt ihre Identität.

12. 3-Methyl-1-phenyl-indol-2-carbonsäure-N-acetyl-amid (9)

Ein Ansatz von 0,1 g **8**, 10 ml Ac₂O und einer Spatelspitze Na-Acetat wird 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des überschüss. Anhydrids kristallisiert der Rückstand durch Anreiben mit H₂O. Aus Äthanol/H₂O Schmp. 175°, Ausb. 0,08 g (70% d. Th.).

$C_{18}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 73,95, H 5,52, N 9,58.

Gef. C 74,21, H 5,49, N 9,22.

IR (in KBr): 1730 u. 1670/cm (—C—NH—C—CH₃).

