

Enazide, 3. Mitt.:

Thermolyse von α -Azidozimtestern; Synthese von Indol-
derivaten¹

Von

H. Hemetsberger, D. Knittel und H. Weidmann

Aus dem Institut
für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Graz

(Eingegangen am 3. September 1969)

Die Thermolyse von α -Azidozimtestern führt über die 2*H*-Azirine mit sehr guten Ausbeuten zu 2-Indolcarbonestern. Ein Mechanismus für die Enazid-Thermolyse wird diskutiert.

Enazides, III: Thermolysis of α -Azido-cinnamates. Synthesis of Indol Carboxylates

Thermolysis of α -azidocinnamates gives, through 2*H*-azirines a good yield of indol-2-carboxylates. A mechanism of the enazide thermolysis is discussed.

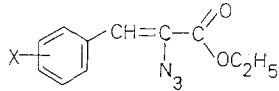
Die Thermolyse und Photolyse von Enaziden war in letzter Zeit wiederholt Gegenstand eingehender Untersuchungen, die zeigten, daß die Art der dabei entstehenden Produkte wesentlich von der Struktur des Substrates und den Reaktionsbedingungen abhängt^{2, 3}. Thermolysen von Enazidocarbonylverbindungen beschränkten sich bisher auf den β -Azidozimtsäuremethylester^{3a}, den Azidofumarsäuredimethylester^{3b} und das 3-Azido-1,3-diphenylpropenon (β -Azidochalkon)^{3c}. Beim thermischen Zerfall der ersten beiden Verbindungen entstanden Azirine, beim letzteren Isoxazol.

¹ 2. Mitt.: Mh. Chem. **101**, 157 (1970).

² J. S. Meek und J. S. Fowler, J. Org. Chem. **33**, 3418 (1968); A. Hassner und F. W. Fowler, Tetrahedron Letters **16**, 1545 (1967); A. Hassner, Angew. Chemie **80**, 630 (1968); S. Maiorana, Ann. Chim. [Roma] **56**, 1531 (1966); J. H. Boyer, W. E. Krueger und R. Modler, Tetrahedron Letters **57**, 5979 (1968); G. Smolinsky, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 4483 (1961); J. Org. Chem. **27**, 3557 (1962); S. Sato, Bull. Chem. Soc. Japan **41**, 2524 (1968); F. P. Woerner, H. Reimlinger und D. R. Arnold, Angew. Chem. **80**, 119 (1968).

³ a) A. Hassner und F. W. Fowler, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 2869 (1968); b) G. Smolinsky und C. A. Pryde, J. Org. Chem. **33**, 2411 (1968); c) F. W. Fowler, A. Hassner und L. A. Levy, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 2077 (1967).

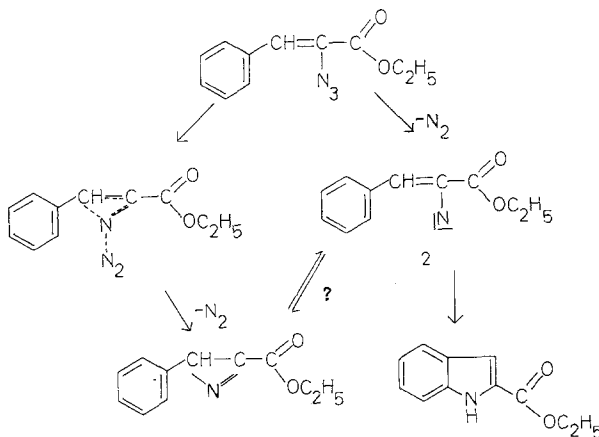
In der vorliegenden Arbeit wurde die Thermolyse einer Reihe von α -Azidozimtsäureäthylestern (**1**), die durch Kondensation von Aldehyden mit Azidoessigester zugänglich sind⁴, untersucht.



1

Bei der thermischen Zersetzung von **1** in siedendem n-Heptan (98°) traten nach 130—150 Min. etwa 80% Azirin- und 20% Indolderivate auf. In siedendem Xylol hingegen entstanden bereits nach 10 Min. 90—98% Indole neben geringen Mengen polymerer Produkte. Eine Isolierung der Azirine war jedoch nicht möglich, da sie als Öle anfielen und sich in kurzer Zeit polymerisierten. Ihre Bildung konnte jedoch mittels Kernresonanzspektroskopie durch das Auftreten eines Singletts bei δ 3,30 (Azirinringproton) und durch Infrarotspektroskopie (eine Bande) bei 5,68 μ festgestellt werden. Durch Ausfällen der Indole wurden die Azirine angereichert. Ein auf diese Weise erhaltenes Präparat gab nach 10 Min. in siedendem Xylol 90—95% Indol. Die sehr guten Ausbeuten und die einfache Arbeitsweise machen die Thermolyse von α -Azidozimtestern zu einer ausgezeichneten Synthese substituierter 2-Indolcarbonester.

Die experimentellen Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Indolbildung über das Azirin als Zwischenstufe verläuft. Mechanistisch gesehen muß man daher annehmen, daß das Azirin thermisch aufgespalten und ein



⁴ 1. Mitt.: H. Hemetsberger, D. Knittel und H. Weidmann, Mh. Chem. 100, 1599 (1969).

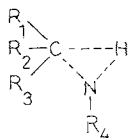
En-nitren (2) gebildet wurde. Das Indol entstand hierauf durch Einschlebung des hoch reaktionsfähigen Nitrenstickstoffs in die CH-Bindung.

Das Azirin kann, wie im Schema angegeben, aus dem Nitren oder direkt aus dem Azid unter synchroner Dreiringbildung und Abspaltung von Stickstoff entstanden sein. Eine Entscheidung, welcher Weg zur Bildung des Azirins führte, kann mit den vorliegenden experimentellen Ergebnissen nicht getroffen werden, doch läßt das rasche Anwachsen der Reaktionsgeschwindigkeit der Indolbildung mit steigender Temperatur vermuten, daß sich die Aktivierungsenergien der Azirin- und Indolbildung wesentlich unterscheiden. Damit wäre ein synchroner Mechanismus wahrscheinlicher. Eine kinetische Untersuchung soll hier eine Entscheidung ermöglichen.

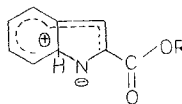
Eine Thermolyse der freien α -Azidozimtsäuren 16 und 17 lieferte nur harzige Produkte, die im IR keine Carbonylbande mehr zeigten.

In der Tab. sind die untersuchten Enazide und die aus ihnen durch Thermolyse erhaltenen Indole mit Schmelzpunkten und Elementaranalysen angeführt. Die Ausbeuten an Indolcarbonsäureestern liegen zwischen 90—98%.

Auffallend ist, daß bei der Thermolyse der orthosubstituierten α -Azidozimtester 7 und 14 keine Einschlebung des Nitrenstickstoffs an der Methyl- bzw. Methoxygruppe erfolgte. Im ersten Fall könnte ein sechs-, im zweiten ein siebengliedriger Ring entstehen. Untersuchungen über Einschlebungreaktionen von verschiedenen Nitrenen ergaben, daß ein Angriff prinzipiell an aliphatischen Verbindungen erfolgen kann, wobei jedoch eine Differenzierung der Reaktionsfähigkeit an verschiedenen CH-Bindungen festgestellt werden konnte⁵. Das völlige Ausbleiben der Bildung eines sechs- bzw. siebengliedrigen Ringes in unseren Untersuchungen läßt den Schluß zu, daß entweder die sterischen Anforderungen zur Bildung des Übergangszustandes (3), wie er für Einschlebungreaktionen angenommen wird, erheblich höher sind als zur Bildung eines fünfgliedrigen Ringes, oder noch wahrscheinlicher, daß ein aktivierter Komplex (4), ähnlich dem der elektrophilen aromatischen Substitution, gebildet wird.

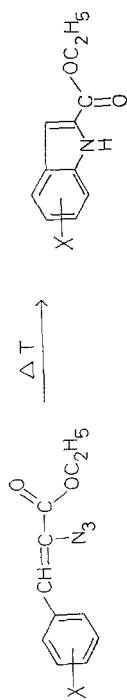


3



4

⁵ W. v. E. Doering und L. H. Knox, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 1989 (1961); D. S. Breslow, E. I. Edwards, R. Leone und P. R. von Schleyer, l. c. **90**, 7097 (1968), A. G. Anastassiou, H. E. Simmons und F. D. Marsh, l. c., **87**, 2296 (1965); A. G. Anastassiou, l. c. **89**, 3184 (1967).



Nr.	X-Azid	X-Indol	Schmp., °C	Schmp., °C; Lit.	Summenformel, Indol	Ber.		Gef.	
						C	H	C	H
5	—	—	122	122,5 ⁶	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	69,83	5,86	69,77	6,04
6	p-CH ₃	6-CH ₃	124,5	124,5 ⁶	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	70,93	6,44	70,90	6,52
7	o-CH ₃	4-CH ₃	140,5	140,5—141 ⁶	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	70,93	6,44	70,70	6,36
8	p-Cl	6-Cl	177,5	177—178 ⁷	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂	59,06	4,52	59,02	4,72
9	o-Cl	4-Cl	146	145—146 ⁷	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂	59,06	4,52	59,12	4,89
10	p-Br	6-Br	188	186,5—187 ⁷	C ₁₁ H ₁₀ BrNO ₂	49,27	3,76	49,35	3,91
11	o-Br	4-Br	164	164—165 ⁷	C ₁₁ H ₁₀ BrNO ₂	49,27	3,76	49,49	3,93
12	p-CH ₃ O	6-CH ₃ O	135	135—136 ⁸	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	65,75	5,98	65,99	5,57
13	m-CH ₃ O	5- u. 7-CH ₃ O	—	156,5, 113,3 ⁸	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	65,75	5,98	65,77	6,08
14	o-CH ₃ O	4-CH ₃ O	171	171,5—172,5 ⁸	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	65,75	5,98	66,42	6,09
15	p-F	6-F	145	140 ⁹	C ₁₁ H ₁₀ FNO ₂	63,76	4,87	63,93	5,03

⁶ R. Andrisano und T. Vitali, Gazz. chim. ital. **87**, 949 (1957).⁷ G. Pappalardo und T. Vitali, Gazz. chim. ital. **88**, 1147 (1958).⁸ G. Pappalardo und T. Vitali, Gazz. chim. ital. **88**, 564 (1958).⁹ Laboratoires français de chimiothérapie, Chem. Abstr. **55**, 11 437b (1961).

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die NMR-Analysen wurden mit einem Jeol C 60 H Kernresonanzspektrometer, die IR-Analysen auf einem Beckman IR 5 A Spektralphotometer durchgeführt.

Thermolyse der α -Azidozimtester in p-Xylol

1 g Azid wurde in 100 ml absol. p-Xylol gelöst, die Lösung unter Rühren rasch zum Sieden gebracht und 10 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Hierauf wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der kristalline Rückstand nach Zugabe von 5 ml Pentan abgesaugt. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Heptan/Benzol.

Thermolyse der α -Azidozimtester in n-Heptan

Eine Lösung von 1 g Azid in 100 ml n-Heptan wurde unter Rühren gekocht.

In Zeitabständen von etwa 15 Min. wurden Proben entnommen und die Lösung unmittelbar im IR untersucht. Nach 98—99proz. Umsatz (130 bis 150 Min.) wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand, aus dem sich die Indolderivate kristallin abschieden, mit 3 ml Pentan versetzt. Nach dem Absaugen wurde das Pentan im Vak. abdestilliert. Die derart auf 90% angereicherten Azirine fielen als gelbe Öle an. Da sie nur kurze Zeit beständig sind und sich leicht polymerisierten, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

α -Azidozimtsäure (16) und 4-Methyl- α -azidozimtsäure (17)

0,013 Mol α -Azidozimtsäureäthylester bzw. 4-Methyl- α -azidozimtsäureäthylester wurden in einem Gemisch von 100 ml 50proz. Alkohol und 5 g NaOH gelöst und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Das Äthanol wurde im Vak. abdestilliert. Die wäßrige Lösung wurde mit CHCl_3 gewaschen, angesäuert und die Azidosäuren mit CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Die Azidosäuren fielen dabei kristallin an.

16: 93%; Schmp. 135—135,5° (Zers.) aus CCl_4 .

$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. N 22,21. Gef. N 22,11.

17: 76%; Schmp. 139—140° (Zers.) aus CCl_4 .

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. N 20,68. Gef. N 20,56.