

Synthesen von Heterocyclen, 150. Mitt.:

Über Reaktionen mit cyclischen Oxalylverbindungen,
4. Mitt.

Von

G. Kollenz*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 4. September 1970)

Von den Pyrrol-2,3-dion-3-hydrazonen **5**—**8** läßt sich lediglich **7** in das Pyrrolo[2,3-*b*]indol-3-hydrazon (**10**) umlagern. Die analogen Heterocyclen **9**, **11** und **12** sind durch direkte Einwirkung der entsprechenden Hydrazine auf die Pyrrolo[2,3-*b*]indole **3** bzw. **4** synthetisierbar.

Syntheses of Heterocycles, CL: Reactions of Cyclic Oxalyl compounds, IV

Of the pyrrol-2,3-dione-3-hydrazones **5**—**8** only **7** can be rearranged to give the pyrrolo[2,3-*b*]indole-3-hydrazone **10**. The heterocyclic compounds **9**, **11**, and **12** are synthesized by the action of the corresponding hydrazines upon the pyrrolo[2,3-*b*]indoles **3** and **4**, respectively.

In der 149. Mitteilung¹ dieser Reihe ist gezeigt worden, daß bei der Umsetzung von Propiophenon-*N,N*-diphenyl- bzw. Propiophenon-*N,N*-methylphenyl-hydrazon mit Oxalylehlorid 1-Diphenylamino- bzw. 1-Methylphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-pyrrol-2,3-dione (**1** bzw. **2**) entstehen. Diese Verbindungen sind wohl von einigem Interesse, da sie bei thermischer Belastung nach Art einer *Fischer*-Indol-Synthese eine Umlagerung in die entsprechenden Pyrrolo[2,3-*b*]indole **3** und **4** eingehen. Wie aus ESR-spektroskopischen Messungen hervorgeht, kommt es dabei primär zu einer homolytischen Spaltung der *N*—*N*-Bindung unter Bildung zweier radikalischer Bruchstücke, die sich in der Folge zum entsprechenden Pyrrolo[2,3-*b*]indol stabilisieren. Ein „concerted“-Mechanismus, wie ihn die echte *Fischer*-Indol-Synthese verlangt, ist hier schon aus sterischen Gründen abzulehnen.

* Herrn Dr. techn. Dr. rer. nat. h. c. Dr. phil. h. c. *W. G. Stoll*, Forschungsdirektor der Ciba-Geigy-AG, Basel, zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ *G. Kollenz, E. Ziegler, M. Eder und E. Prewedourakis*, *Mh. Chem.* **101**, 1597 (1970).

Es war nun naheliegend zu untersuchen, ob auch bei Derivaten dieser Pyrrol-2,3-dione, welche die für den Ablauf der Umlagerung wesentlichen Strukturelemente besitzen, wie z. B. bei entsprechenden β -Hydrazonen, unter gleichen oder ähnlichen Reaktionsbedingungen die Synthese von Pyrrolo[2,3-*b*]indolen erzwungen werden kann.

Die Herstellung dieser β -Hydrazono-pyrrol-2,3-dione 5—8 gelingt leicht durch direkte Umsetzung von 1 bzw. 2 mit N,N-disubst. Hydrazinen. Die Kondensation erfolgt dabei ausschließlich in 3-Stellung des Pyrrol-Ringes.

Dies läßt sich vor allem durch IR-spektroskop. Untersuchungsergebnisse beweisen. Die Pyrrol-2,3-dione 1 und 2 zeigen Carbonyl-Absorptionsbanden bei 1765/cm entsprechend der Ketogruppe am C-3-Atom sowie bei 1710/cm bzw. 1700/cm für die Säureamid-Carbonyl-Gruppe des Ringes. Nach Umsetzung mit den jeweiligen Hydrazinen sind die höher liegenden C=O-Frequenzen aus dem Spektrum eliminiert, was deren Blockierung durch Hydrazon-Bildung anzeigt. In analoger Weise erhalten auch *Schunck* und *Marchlewski*² aus Isatin und N,N-Methylphenylhydrazin das entsprechende Isatin- β -N-methyl-N-phenylhydrazon.

Unterwirft man nun diese Hydrazone 5—8 unter gleichen Bedingungen wie die ursprünglich eingesetzten Pyrrol-2,3-dione 1 und 2 einer thermischen Belastung, so erhält man einigermaßen überraschende Ergebnisse. Von den 4 Hydrazono-pyrrolderivaten 5—8 läßt sich nur die Verbindung 7 in das erwartete Pyrrolo[2,3-*b*]indol 10 umlagern. Dabei entsteht allerdings als zweites Produkt auch das 3-N-Methyl-N-phenyl-hydrazono-4-methyl-5-phenyl-pyrrol-2-on (13), das von 10 leicht abtrennbar ist.

Dieses Gemisch von 10 und 13 entsteht übrigens auch beim Versuch der Synthese von 7, wenn man N-Methyl-N-phenylhydrazin bei 120° auf 1 einwirken läßt. In diesem Fall ist jedoch nur 13 in Substanz isolierbar, während 10 lediglich dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden kann.

Die Tatsache des Nebeneinanderentstehens von 10 und 13 ist vor allem in reaktionsmechanistischer Hinsicht von Interesse. Diese Beobachtung beweist, daß die schon bei der Diskussion der Umlagerung von 1 in 3¹ als wahrscheinlich angenommene homolytische Spaltung der N—N-Bindung eintreten muß. Einerseits kann sich das mesomeriestabilisierte Diphenylamin-Radikal mit dem ebenfalls mesomeriestabilisierten Pyrrol-Molekülteil zum Pyrrolo[2,3-*b*]indol 10 cyclisieren, andererseits ist eine Stabilisierung des Pyrrol-Molekül-Radikals auch durch Aufnahme eines H-Atoms unter Bildung von 13 ohne weiteres möglich.

² *E. Schunck* und *L. Marchlewski*, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 2525 (1895).

Erhitzen von **8** hingegen führt zwar ebenfalls zur Bildung von **13**, d. h., es wird der Methylphenylamin-Rest in 1-Stellung abgespalten, eine Umlagerung zum Pyrrolo[2,3-*b*]indol **12** ist jedoch nicht feststellbar.

Die Verbindungen **5** und **6** schließlich liefern beim Erhitzen nur Diphenylamin bzw. eine Mischung von Diphenylamin und Methylanilin. Da diese pyrogenen Reaktionen bei 200° durchgeführt werden müssen, destillieren die erwähnten Amine über und lassen sich gaschromatographisch einwandfrei identifizieren. Aus der zurückbleibenden, verharzten Masse ist keine kristalline Substanz isolierbar.

Die Synthese der Hydrazone-pyrrolo[2,3-*b*]indole **9—12** gelingt also auf dem Weg über die Umlagerung der entsprechenden Hydrazone-pyrrol-2-one **5—8** (bis auf die erwähnte Ausnahme) nicht. Wohl aber sind die Verbindungen **9—12** erhältlich, wenn man zunächst die Pyrrol-2,3-dione **1** bzw. **2** in die Pyrrolo[2,3-*b*]indole **3** und **4** umlagert und **3** bzw. **4** mit N,N-Diphenylhydrazin bzw. N,N-Methylphenylhydrazin zur Reaktion bringt. Auch hier zeigen vor allem die IR-Spektren (s. Exper. Teil), daß die Hydrazone-Gruppe in **3** steht, und daß die auf den beiden verschiedenen Wegen hergestellte Verbindung **10** miteinander identisch ist.

Die Umlagerung von **5—8** nach **9—12** gelingt also nur in einem einzigen Fall (**10**) und in schlechter Ausbeute (< 10% d. Th.). Aus den experimentellen Ergebnissen lassen sich einige Schlußfolgerungen ziehen:

Zunächst kann festgestellt werden, daß ein an ein N-Atom gebundener Diphenylamin-Rest leichter abspaltbar ist als die Methylphenylamin-Gruppe. So wird einerseits beim Erhitzen von **7** das Pyrrolderivat **13** gebildet, wobei der Methylphenylamin-Rest in der Seitenkette jedoch erhalten bleibt. Andererseits reagieren **5** und **6** auch unter Verlust von Diphenylamin aus der Hydrazone-Gruppierung, ohne daß daneben eine definierte Substanz nachgewiesen werden kann. Übereinstimmend damit spalten sich die strukturverwandten Tetraphenylhydrazine bekanntlich^{3, 4} schon bei relativ tiefer Temperatur in mesomeriestabilisierte Diphenylamin-Radikale. Diese leichtere Bildung des Diphenylamin-Radikals ist vor allem dafür verantwortlich, daß die Umlagerung von **1** nach **3** in wesentlich besserer Ausbeute erfolgt als die Reaktion von **2** nach **4** (82% bzw. 50% d. Th.).

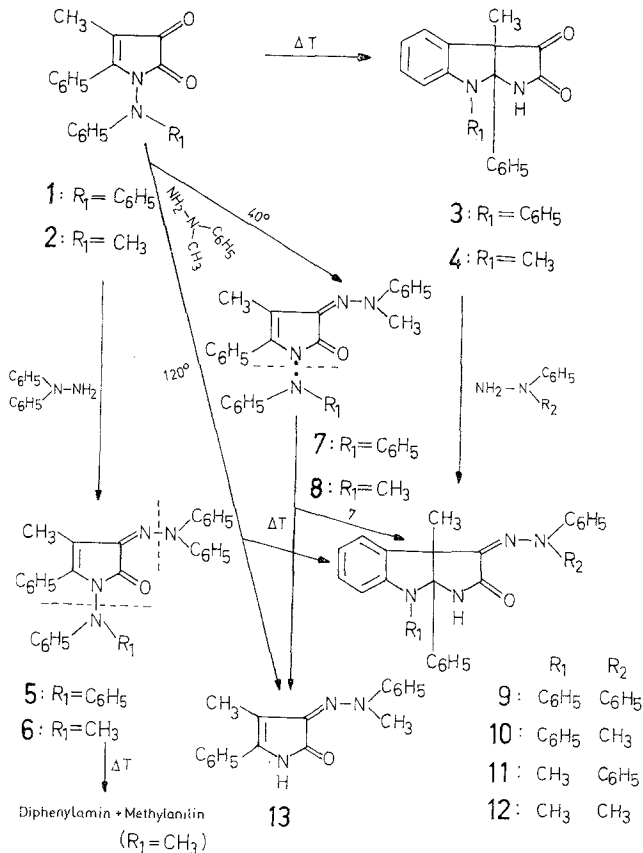
Weiters läßt sich an Hand der Verbindung **8**, die ja sowohl in 1- als auch in 3-Stellung einen Methylphenylamin-Rest trägt, entscheiden, ob die Bindung zwischen dem Ringstickstoff und dem jeweiligen Amin oder die zwischen den beiden N-Atomen des Hydrazons am C-3-Atom leichter

³ F. A. Neugebauer und P. H. H. Fischer, Chem. Ber. **98**, 844 (1965).

⁴ H. Wieland, Ann. Chem. **381**, 209 (1911).

gespalten wird. Beim Erhitzen von **8** wird nämlich nur der am N-1 sitzende Rest abgespalten unter Bildung von **13**.

Aus all diesen Tatsachen wird erklärbar, daß nur jene Verbindung (z. B. **7**) das erwartete Umlagerungsprodukt liefert (z. B. **10**), die den für die Stabilität des Endproduktes jeweils günstigen Rest besitzt, nämlich Diphenylamino- in 1-Stellung (leichtere Umlagerung) bzw. Methylphenylamino- in 3-Stellung (stabileres Molekül).



Experimenteller Teil

1. 1-Diphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldion-3-diphenylhydrazon (**5**)

0,5 g 1-Diphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldion (**1**) und 0,3 g N,N-Diphenylhydrazin · HCl werden in Äthanol gelöst und zum

Sieden erhitzt. Nach 15 Min. fällt ein roter Niederschlag an, der aus n-Butanol umkristallisiert wird. Ausb. 0,65 g (98% d. Th.), Schmp. 167—168°.

$C_{35}H_{28}N_4O$. Ber. C 80,73, H 5,42, N 10,77.
Gef. C 80,72, H 5,50, N 10,66.

IR (in KBr): 1710/cm (—CO—NH).

NMR (in $CHCl_3$): 6,8—7,3 ppm (Aromat), 2,2 ppm CH_3 .

2. *4-Methyl-1-methylphenylamino-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldion-3-diphenylhydrazon (6)*

Man erhitzt 0,3 g **2** mit 0,2 g N,N-Diphenylhydrazin in Toluol nach Zugabe einer Spatelspitze p-Tolylsulfonsäure 2 Stdn. zum Sieden. Das Lösungsmittel wird vertrieben; das zurückbleibende Öl kristallisiert durch Anreiben mit Äther. Aus Äthanol orangefarbene Nadeln, Schmp. 175—176°; Ausb. 0,1 g (22% d. Th.).

$C_{30}H_{26}N_4O$. Ber. C 78,56, H 5,72, N 12,23.
Gef. C 78,80, H 5,77, N 12,19.

3. *1-Diphenylamino-4-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldion-3-methylphenylhydrazon (7)*

Eine Lösung von 0,2 g **1** und 0,08 g N,N-Methylphenylhydrazin in Benzol beläßt man 20 Stdn. bei 40°. Nach Vertreiben des Benzols und Anreiben mit Äther kristallisieren 0,15 g (52% d. Th.) orangefarbene Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 135—137°.

$C_{30}H_{26}N_4O$. Ber. C 78,56, H 5,72, N 12,23.
Gef. C 78,92, H 5,67, N 12,17.

4. *4-Methyl-1-methylphenylamino-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-pyrroldion-3-methylphenylhydrazon (8)*

Ein Ansatz von 0,2 g **2** und 0,1 g N,N-Methylphenylhydrazin wird langsam bis zur Bildung einer klaren Schmelze erwärmt, die beim Abkühlen kristallisiert. Nach Aufnehmen in Methanol und Kristallisation aus Äthanol liegt der Schmp. bei 154—156°. Ausb. 0,2 g (74% d. Th.), orange Nadeln.

$C_{25}H_{24}N_4O$. Ber. C 75,73, H 6,12, N 14,13.
Gef. C 75,75, H 6,32, N 13,73.

5. *3a-Methyl-8,8a-diphenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-pyrrolo[2,3-b]indol-2,3-dion-3-methylphenylhydrazon (10)*

a) 0,2 g **3** und ein dreifacher Überschuß an N,N-Methylphenylhydrazin werden mit einer kleinen Menge p-Tolylsulfonsäure in Xylol 30 Min. erhitzt. Das Xylol wird abgedampft und der Rückstand mit Methanol angerieben. Aus Äthanol 0,25 g **10** (95% d. Th.); gelbe Nadeln, Schmp. 218—220°.

b) Man erhitzt 0,1 g **7** 30 Min. auf 140°. Die erkaltete Schmelze liefert nach Anreiben mit Äther ein Rohprodukt, das einigemal mit Äthanol ausgekocht wird. Aus den Äthanolfiltraten kristallisiert **9** in einer Ausb. von 10% d. Th.

$C_{30}H_{26}N_4O$. Ber. C 78,57, H 5,72, N 12,22.
Gef. C 78,04, H 5,68, N 12,02.

IR (in KBr): 1685/cm (—CO—NH—).

NMR (in CHCl₃): 6,5—7,6 ppm (Aromat), 3,7 ppm ($\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH}_3 \\ | \end{array}$), 1,1 ppm ($\begin{array}{c} | \\ \text{—C—CH}_3 \\ | \end{array}$).

6. *3a-Methyl-8-methyl-8a-phenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-pyrrolo[2,3-b]-indol-2,3-dion-3-methylphenylhydrazon (12)*

0,4 g **4** und 0,35 g N,N-Methylphenylhydrazin werden unter gleichen Bedingungen wie bei **5 a**) umgesetzt; Ausb. 0,3 g (56% d. Th.), Schmp. 220—223°.

C₂₅H₂₄N₄O. Ber. N 14,14. Gef. N 14,38.

7. *3a-Methyl-8,8a-diphenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-pyrrolo[2,3-b]indol-2,3-dion-3-diphenylhydrazon (9)*

0,3 g **3** und 0,2 g N,N-Diphenylhydrazin reagieren unter Zugabe einer Spatelspitze p-Tolylsulfonsäure 90 Min. in sied. Xylol. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Äthanol 0,15 g (34% d. Th.) **9**; gelbe Prismen, Schmp. 220°.

C₃₅H₂₈N₄O. Ber. C 80,73, H 5,43, N 10,76.
Gef. C 80,45, H 5,68, N 10,38.

8. *3a-Methyl-8-methyl-8a-phenyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-pyrrolo[2,3-b]-indol-2,3-dion-3-diphenylhydrazon (11)*

Durchführung der Reaktion wie unter **5 a**) beschrieben. Aus Methanol gelbe Prismen, Schmp. 225—226°, Ausb. 0,1 g (32% d. Th.).

C₃₀H₂₆N₄O. Ber. C 78,56, H 5,72, N 12,23.
Gef. C 78,95, H 6,04, N 11,94.

9. *4-Methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-pyrrol-2,3-dion-3-methyl-phenylhydrazon (13)*

a) Man erhitzt 0,1 g **8** 2 Min. auf 165—170°. Nach Anreiben der roten Schmelze mit CCl₄ kann das Rohprodukt aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 240—242°, Ausb. 0,05 g (55% d. Th.).

C₁₃H₁₇N₃O. Ber. C 74,21, H 5,88, N 14,42.
Gef. C 74,27, H 5,81, N 14,23.

IR (in KBr): 1670/cm (—CO—NH—), 3180—3080/cm (—NH—).

NMR (in DMSO): 2,1 ($\begin{array}{c} | \\ \text{—C—CH}_3 \\ | \end{array}$), 3,8 ($\begin{array}{c} | \\ \text{—N—CH}_3 \\ | \end{array}$), 6,8—7,8 (Aromat.)
10 (—NH—) (Angaben in ppm).

b) 0,5 g **1** und 0,2 g N,N-Methylphenylhydrazin werden 20 Min. auf 120—125° erhitzt. Anreiben der Schmelze mit Äther und Reinigung aus Äthanol liefert 0,15 g **13** (40% d. Th.). Die roten Nadeln schmelzen bei 240°.

c) Die beim Erhitzen von 0,1 g **7** [Reaktionsbedingungen wie unter **5 b**)] anfallende, in Äthanol unlösliche Substanz schmilzt nach Reinigung aus n-Butanol bei 240°; Ausb. (10% d. Th.).

Die unter a), b) und c) isolierten Verbindungen sind untereinander identisch.