

Eine neue Synthese des Pyrrolo[3,2,1—*hi*]indol-Systems

Studien zur Synthese von 1,4-Oxazinen, 1. Mitt.

Von

H. Bartsch*

Pharmazeutisch-chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

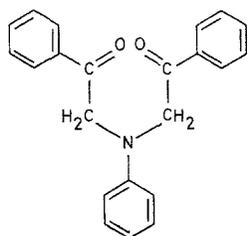
(Eingegangen am 10. Dezember 1975)

*A New Synthesis of the Pyrrolo[3,2,1—*hi*]indole Systeme*

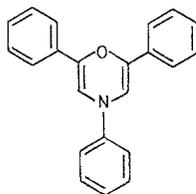
Reaction of diphenacylaniline (**1**) with *PPA* yields in dependence of reaction time the indole **3** and the pyrroloindole **4**. The structures were established on the basis of spectroscopic methods. Action of LiAlH_4 on **4** forms **5** by hydrogenation of one double bond and cleavage of one pyrrole ring.

Vor einiger Zeit erhielt *Correia*¹ bei der Behandlung von Diphenacylanilin (**1**) mit POCl_3 in Pyridin das trisubstituierte 1,4-Oxazin **2**, das durch Wasserabspaltung aus der Dienolform von **1** gebildet wird.

Andererseits berichteten *Janetzky* und *Verkade*², daß die Umsetzung von N-alkylierten 3-Anilino-2-butanonen mit wasserfreiem ZnCl_2 zu 2,3-Dimethylindolen führt.



1



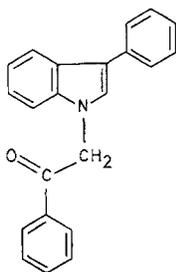
2

Die vorliegenden Untersuchungen sollten nun klären, ob die Einwirkung von Polyphosphorsäure (*PPA*) auf **1** zu einem Oxazin- oder Indol-Ringschluß führt.

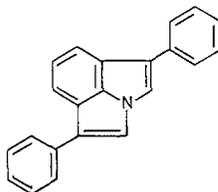
* Herrn Prof. Dr. *F. Vieböck* zum 75. Geburtstag gewidmet.

Das massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewicht der nach 2stündigem Erhitzen von **1** mit *PPA* gewonnenen Substanz ließ auf eine intramolekulare Wasserabspaltung schließen, das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte jedoch nicht das für **2** zu erwartende Singulett zweier Protonen bei 6,44 ppm¹. Im IR-Spektrum erscheint bei 1705 cm⁻¹ eine starke Carbonylbande; im Massenspektrometer fragmentiert die Substanz unter Abspaltung von Benzoyl. Das kann als Beweis dafür angesehen werden, daß die Wasserabspaltung aus **1** unter Beteiligung nur einer Carbonylgruppe erfolgte.

Es lag nun der Schluß nahe, daß die Cyclisierung unter Bildung eines Indol-Ringsystems stattgefunden haben mußte. Auf Grund des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums war es möglich, diese Annahme zu bestätigen, da einerseits das Singulett bei 5,33 ppm (2 H) eine unveränderte Phenacylgruppe, andererseits das Singulett bei 6,55 ppm (1 H) das Proton am C-2 des Indolringsystems anzeigt. Damit konnte der entstandenen Verbindung die Struktur **3** zugewiesen werden.



3



4

Es wurde nun der Versuch unternommen, die zweite Phenacylgruppe in gleicher Weise zur Reaktion zu bringen, wobei Cyclisierung zu einem disubstituierten Pyrrolo[3,2,1-*hi*]indol eintreten mußte.

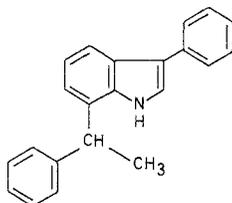
Derivate dieses Ringsystems wurden bereits durch *Fischersche* Indolsynthese dargestellt³⁻⁶; die Synthese des unsubstituierten 3-Ringsystems gelang *Paudler* und *Shin*⁷ aus 2-Carboxypyrrolo[3,2,1-*hi*]indol.

Da das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in **3** wegen seiner Teilnahme an der Mesomerie für eine Aktivierung des C-7 nur mehr partiell zur Verfügung steht, ist der Ringschluß zu **4** erheblich erschwert.

Die Einwirkdauer von *PPA* mußte daher auf 50 Stdn. bei 100° ausgedehnt werden; eine Verkürzung der Reaktionszeit durch Erhöhung der Temperatur brachte nur schlechtere Ausbeuten, da höher kondensierte Produkte in verstärktem Maß auftraten. Im IR-Spektrum von **4** erscheint eine ausgeprägte C=C-Bande, das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt Signale ausschließlich im Aromatenbereich. Das massenspektrometrisch

ermittelte Molekulargewicht bestätigt den neuerlich erfolgten Wasser-
austritt; die Fragmentierung geht unter zweimaliger Abspaltung von
Phenyl vor sich.

Einen weiteren Beweis für das Vorliegen eines Pyrrolo[3,2,1-*hi*]-
indol-Systems, dessen Herstellung auf diese Weise erstmals gelungen
ist, liefert das Verhalten von **4** bei der Reduktion mit LiAlH_4 in *THF*.



5

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reduktionsproduktes zeigt das Signal
eines Protons, das auf Grund seiner chemischen Verschiebung zwei
Arylresten benachbart ist und von einer Methylgruppe zu einem Quar-
tett aufgespalten wird. Das H-2 des Indols ergibt ein Dublett durch die
bei 1-unsubstituierten Indolen auftretende Kopplung mit dem Proton
des Stickstoffs. Es war demnach in **4** durch den nucleophilen Angriff
der Hydridionen sowohl Hydrierung einer Pyrroldoppelbindung als auch
Ringspaltung zwischen Stickstoff und Kohlenstoff eingetreten. Da die
Fragmentierung im Massenspektrometer diesen Reaktionsverlauf bestä-
tigt, konnte für das Reduktionsprodukt die Struktur **5** festgelegt werden.

Experimenteller Teil

Zur präparativen Schichtchromatographie dienten PSC-Fertigplatten,
Kieselgel F₂₅₄, Merck.

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem *Kofler*-Heizmikro-
skop bestimmt. Die IR-Spektren (KBr-Preßlinge bzw. Chloroformlösung in
NaCl-Küvetten) wurden mit dem Perkin-Elmer 237, das UV-Spektrum mit
dem Beckman-Spektrometer DK-2, die Massenspektren mit dem Varian-
MAT 111 aufgenommen. Die Aufzeichnung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgte
mit einem Varian T-60 mit *TMS* als innerem Standard; es werden δ -Werte
(und Intensitäten) angegeben. Für die Aufnahme der Massenspektren danke
ich Herrn Ing. *H. Begutter*, für die Ausführung der Mikroanalyse Herrn
Dr. *J. Zak* (Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische
Chemie der Universität Wien).

ω -(3-Phenyl-1-indolyl-)acetophenon (**3**)

300 mg **1**¹ werden in 15 g *PPA* unter guter Durchmischung 2 Stdn.
auf 100° erhitzt. Das erkaltete, zähflüssige Reaktionsgemisch wird in 300 ml
einer kräftig gerührten, eiskalten 2,5*N*-NaOH einfließen gelassen. Nach
mehrmaliger Extraktion der alkal. Lösung mit CHCl_3 wird die org. Phase

über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird der präparativen Schichtchromatographie an Kieselgel mit Benzol/n-Hexan (7 + 3) unterzogen. Der schneller gewanderte, bei der Bestrahlung mit Licht von $\lambda = 366 \text{ nm}$ stark fluoreszierende Fleck ($R_f = 0,53$) stellt ein Gemisch aus **4** und höher kondensierten Produkten in einer Ausb. von 15 mg dar, während aus der startnäheren Zone ($R_f = 0,22$) 140 mg (60%) **3** als braunes Öl, das langsam durchkristallisiert, gewonnen werden können. Ein analysenreines Produkt wird durch Sublimation bei $145^\circ/10^{-3}$ Torr erhalten; Schmp. 151° .

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$ (311,4).

MS: $m/e = 311$ (M^+), 206 ($M^+ - [\text{Phenyl} + \text{CO}]$), 179 (206—HCN), 105 (Phenyl + CO).

IR (CHCl_3): 1705 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600 cm^{-1} (ν_{Aromat}), 1460 cm^{-1} (ν_{Indol}).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): arom. H: m, $\delta = 6,9\text{—}8,0$ (13 H); H-2: s, $\delta = 6,55$ (1 H); CH_2 : s, $\delta = 5,33$ (2 H).

1,5-Diphenyl-pyrrolo[3,2,1-hi]indol (**4**)

a) Aus **1**. 300 mg **1** werden in 15 g *PPA* unter guter Durchmischung 50 Stdn. auf 100° erhitzt. Nachdem das Reaktionsprodukt, wie bei **3** beschrieben, aufgearbeitet wurde, erhält man durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Benzol/n-Hexan (7 + 3) 190 mg des Gemisches aus **4** und höher kondensierten Produkten. Nochmalige präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit $\text{CCl}_4/\text{n-Hexan}$ (8 + 2) liefert aus der am weitesten gewanderten Zone ($R_f = 0,43$) 105 mg **4** (39%). Aus Äthanol stumpfe Nadeln, Schmp. $167\text{—}168^\circ$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$ (293,4). Ber. C 90,07, H 5,15, N 4,77.

Gef. C 89,77, H 5,20, N 4,78.

MS: $m/e = 293$ (M^+), 216 ($M^+ - \text{Phenyl}$), 139 ($M^+ - 2 \text{ Phenyl}$).

UV (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 305$ (38190), 295 (49875), 245 (32810).

IR (KBr): 1630 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$), 1600 cm^{-1} (ν_{Aromat}), 1455 cm^{-1} (ν_{Indol}).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): arom. H, H-2 und H-4: m, $\delta = 7,9\text{—}8,1$ (15 H).

b) Aus **3**. 300 mg **3** werden analog a) umgesetzt und das Reaktionsprodukt aufgearbeitet. Aus dem Rückstand der org. Phase werden durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit $\text{CCl}_4/\text{n-Hexan}$ (8 + 2) 120 mg **4** (43%) erhalten. Schmp. 168° (aus Äthanol); keine Depression mit dem nach a) erhaltenen **4**. Ebenso ist Identität der spektroskopischen Daten gegeben.

3-Phenyl-7-(1-phenyläthyl)-indol (**5**)

150 mg **4** in 10 ml absol. *THF* werden mit 30 mg LiAlH_4 unter N_2 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Zerstörung des überschüss. LiAlH_4 mit Wasser wird vom Niederschlag abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Benzol gewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wird nach Abdestillieren des Lösungsmittels **5** quantitativ als farbloses, festes Öl gewonnen.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}$ (297,4).

MS: 297 (M^+), 282 ($M^+ - \text{CH}_3$), 220 ($M^+ - \text{Phenyl}$), 191 ($M^+ - 1 - \text{Phenyl} - [\text{CH} - \text{CH}_3]$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): arom. H: m, $\delta = 6,9\text{—}7,9$ (13 H); NH: $\delta \sim 7,5$ (1 H); H-2: d, $\delta = 6,43$ (1 H) ($J = 2 \text{ Hz}$); CH: qu, $\delta = 4,47$ (1 H) ($J = 7,5 \text{ Hz}$); CH_3 : d, $\delta = 1,57$ (3 H) ($J = 7,5 \text{ Hz}$).

Literatur

- ¹ *J. Correia*, *J. Org. Chem.* **38**, 3433 (1973).
- ² *E. F. Janetzky* und *P. E. Verkade*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **65**, 691 (1946).
- ³ *A. N. Kost*, *L. G. Yudin* und *S. A. Popravko*, *J. Gen. Chem. USSR*, 1530 (1962); *A. N. Kost*, *L. G. Yudin*, *Yu. A. Berlin* und *A. P. Terent'ev*, *ibid.*, 3782 (1959); *L. G. Yudin*, *A. N. Kost* und *Yu. A. Berlin*, *Khim. Nauk i Prom.* **3**, 406 (1958); *Chem. Abstr.* **52**, 20163 (1958).
- ⁴ *F. A. L. Anet*, *J. M. Muchowski* und *E. Nishizawa*, *Chem. & Ind. [London]* **1961**, 1117.
- ⁵ *H. Rapoport* und *J. R. Tretter*, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 5574 (1958).
- ⁶ *J. B. Hester, Jr.* US-Pat. 3 679 701 (1972), *Chem. Abstr.* **77**, 114444 t.
- ⁷ *W. W. Paudler* und *H. G. Shin*, *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 415 (1969).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Mag. pharm. Dr. H. Bartsch
Pharmazeutisch-chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich