

Die Reaktion von Naphth[1,2—*d*]indolen mit Natrium in Äthanol

Von

Herbert Bartsch

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 27. September 1976)

*The Reaction of Naphth[1,2—*d*]indoles With Sodium in Ethanol*

The reactivity of naphth[1,2—*d*]indoles **1 a**, **3 a** and **6** towards sodium in ethanol was studied. **1 a** yields **2**, **3 a** the nor-product **3 b** and dihydrothebainone-dihydromethine (**4**). By reaction of **6**, octahydrophenanthrenes **7 a** and **7 b** are obtained, the structures of which were elucidated by *Hofmann* degradation to **8 a** and **8 b**.

Der Abbau der Naphth[1,2—*d*]indol-Derivate* **1 a** und **5 b** lieferte — wie in einer früheren Arbeit¹ gezeigt werden konnte — unter den Bedingungen der *Hofmann*-Reaktion Phenanthrene. Aus **1 a** entstand unter Abspaltung der Iminoäthanobrücke **2**, während der *Hofmann*-Abbau von **5 b** unter Loslösen des Stickstoffs vom Kohlenstoffgerüst und Wanderung der Dimethylaminoäthylgruppe ein Isothebenin-Derivat lieferte.

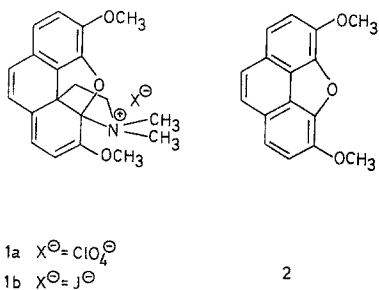
In der vorliegenden Arbeit sollte nun untersucht werden, ob die Isothebeninbildung aus Naphth[1,2—*d*]indolen prinzipiell durch alkalische Reaktionsbedingungen hervorgerufen wird, oder ob die Wanderung der Dimethylaminoäthylgruppe nur dann erfolgt, wenn Aromatisierung zum Phenanthrenkörper eintritt.

Um diese Frage zu klären, wurde das Reaktionsverhalten verschiedener Naphth[1,2—*d*]indole unterschiedlichen Hydrierungsgrades untersucht. Zur Verhinderung einer möglichen Aromatisierung wurde der alkalische Abbau unter reduktiven Bedingungen durchgeführt.

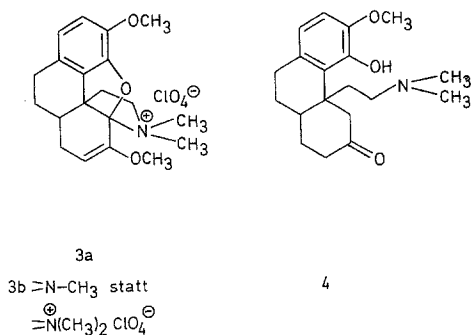
Die Verbindung **1 a** lieferte bei der Reaktion mit Natrium in Äthanol das Reaktionsprodukt **2**, das auch bei der *Hofmann*-Reaktion von **1 a** (bzw. **1 b**) erhalten wurde¹.

* Die Bezifferung erfolgt gemäß R. R. I. 4583.

Hingegen zeigte **3 a**⁴, das durch Hydrierung von **1 a** zugänglich ist²⁻³, bei der Umsetzung unter analogen Bedingungen ein völlig anderes Reaktionsverhalten.



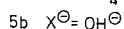
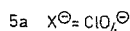
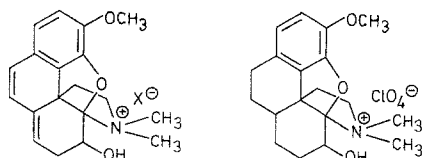
Aus der Reaktionslösung, die nach der Umsetzung von **3 a** mit Natrium in Äthanol erhalten wurde, konnten zwei Basen isoliert werden; eine davon erwies sich als Nor-Verbindung von **3 a**. Die Struktur von **3 b** wurde spektroskopisch belegt; außerdem gelingt durch Einwirkung von CH_3J die Rückverwandlung in **3 a**.



Die zweite Verbindung mußte auf Grund der spektroskopischen Daten und chemischen Befunde dadurch entstanden sein, daß in **3 a** eine hydrogenolytische Spaltung der Aminalgruppierung an C-7 a eingetreten ist. Das Fehlen von Signalen olefinischer Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie das Auftreten einer starken Carbonylaborption bei 1715 cm^{-1} im IR-Spektrum des Hydroperchlorats ließen den Schluß zu, daß außerdem der Enoläther alkalisch gespalten worden war und Dihydrothebainon-dihydromethin (**4**) gebildet wurde. Die Base und ihre Salze erwiesen sich mit aus Thebain hergestellten Vergleichspräparaten⁵⁻⁶ als identisch. Mit der Isolierung von **4** konnte der chemische

Beweis erbracht werden, daß in den Naphthindol-Derivaten **1**, **3**, **5** und **6** der Äthanoteil der Iminoäthanobrücke am C-4 b gebunden ist.

Ein interessantes Verhalten gegenüber Natrium in Äthanol zeigte das Naphth[1,2-*d*]indol **6**.



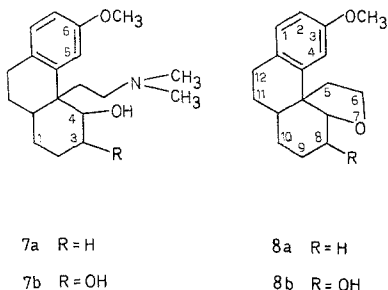
6

6 ist entweder über den von *Schramm*² bzw. *H. Gruber*³ beschriebenen Weg aus **3 a** durch saure Hydrolyse der Methylenoläthergruppierung und anschließende Reduktion des entsprechenden Ketons mit $NaBH_4$ zugänglich, oder kann aus **5 a**¹ durch katalytische Hydrierung gewonnen werden⁴.

Bei der Reaktion von **6** mit Natrium in Äthanol wird ein Öl erhalten, das bei der chromatographischen Trennung zwei tertiäre Basen liefert. Die ¹H-NMR-Spektren beider Verbindungen weisen ein *ABX*-System im Aromatenbereich auf. Da nur der *B*-Teil meßbar mit dem *X*-Teil aufspaltet und die Kopplungskonstante von 2,5 Hz einer meta-Kopplung aromatischer Protonen entspricht, mußte in den entstandenen Verbindungen ein metaständiges aromatisches Proton vorhanden sein. Dies ist aber nur dadurch erklärbar, daß die Sauerstoffbrücke hydrogenolytisch vom Ring *A* losgelöst wurde und die Hydroxylgruppe am C-4 des Phenanthren-Ringsystems gebunden ist. Da das Vorhandensein einer tertiären Aminogruppe auch spektroskopisch belegt wurde, konnte bewiesen werden, daß auch in **6** die Aminoaldehydgruppierung hydrogenolytisch gespalten worden war.

Die ¹H-NMR-Spektren beider tertiärer Basen unterscheiden sich nur durch die Anzahl der mit D_2O austauschbaren Protonen: Das ¹H-NMR-Spektrum der Substanz mit dem massenspektrometrisch ermittelten Molekulargewicht 319 zeigt das Signal von *zwei* austauschbaren Protonen, so daß ihr die Struktur **7 b** zugeordnet werden kann. Die zweite Verbindung weist im ¹H-NMR-Spektrum das Signal nur *eines* austauschbaren Protons auf; da das Molekulargewicht 16 Masseneinheiten weniger beträgt als bei **7 b**, mußte eine Hydroxylgruppe hydrogenolytisch abgespalten worden sein.

Die Antwort auf die Frage, ob die Hydroxylgruppe von C-3 abgespalten wurde oder von C-4, konnte durch Permethylierung und nachfolgenden *Hofmann*-Abbau der quartären Basen beider Verbindungen gegeben werden.



7 b · CH₃OH lieferte bei der Thermolyse eine Verbindung, die im ¹H-NMR-Spektrum je ein Triplett bei 4,00 und 1,90 ppm zeigte; es war somit zwischen der beim *Hofmann*-Abbau auftretenden Vinylgruppe und einer der beiden Hydroxylgruppen ein Ringschluß eingetreten. Da in **6** das C-8 (= in **7 b** das C-3) *S*-Konfiguration zeigt, kann aus sterischen Gründen nur das Hydroxyl an C-4 (in **7 b**) an dem Ringschluß beteiligt gewesen sein; daher ist dem Folgeprodukt der *Hofmann*-Reaktion von **7 b** die Phenanthrofurane-Struktur **8 b** zuzuordnen.

Die Substanz, die bei der Thermolyse von **7 a** · CH₃OH entsteht, zeigte im ¹H-NMR-Spektrum ebenfalls zwei Triplettts mit chemischen Verschiebungen, die auch beim Spektrum von **8 b** zu beobachten waren. Da aber nur mit dem Hydroxyl an C-4 Ringschluß eintreten kann, mußte die Hydroxylgruppe von C-3 hydrogenolytisch entfernt worden sein, so daß die Strukturen **7 a** und **8 a** festgelegt werden konnten.

Auf Grund der erhaltenen Befunde beim alkalischen Abbau von **3 a** und **6** unter reduktiven Bedingungen kann nun gesagt werden, daß die Isothebeninbildung nicht durch alkalische Reaktionsbedingungen hervorgerufen wird, sondern offensichtlich nur dann erfolgt, wenn bei der Reaktion ein aromatischer Phenanthrenkörper entsteht.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. *F. Vieböck* danken, daß er mit seinen wertvollen Ratschlägen zur Lösung einiger Probleme beigetragen hat.

Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Herrn Dr. *G. Hanel* und Herrn Ing. *H. Begutter* (Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Wien), für die Ausführung der Mikroanalysen Herrn Dr. *J. Zak* (Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien).

Experimenteller Teil

Zur präparativen Schichtchromatographie dienen PSC-Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄ und Aluminiumoxyd F₂₅₄ (Typ T), Merck.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die Massenspektren mit dem Varian MAT-111 aufgenommen. Die Aufzeichnung der 60-MHz ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian T-60 mit *TMS* als inn. Standard; es werden δ -Werte (und Intensitäten) angegeben.

Umsetzung von 1 a¹ mit Natrium in Äthanol

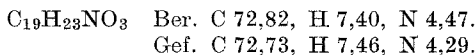
200 mg **1 a¹** werden in 100 ml schwach siedendem absol. Äthanol innerhalb von 2 Stdn. mit 2 g Na versetzt. Nach beendeter H₂-Entwicklung wird mit Wasser verdünnt und im Vak. auf die Hälfte des Volumens eingengt. Die abgeschiedenen Nadeln sind als 6-Methoxy-O-methylmorphenol (**2**)⁷ identifizierbar; Schmp. (aus Äthanol) 125—126°, Ausb. 90 mg (75%).

Umsetzung von 3 a²⁻³ mit Natrium in Äthanol⁴

600 mg **3 a²⁻³** in 350 ml absol. Äthanol werden mit 6 g Na, wie oben beschrieben, umgesetzt. Das nach dem Abdestillieren des Äthanols abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers im Vak. wird der Rückstand (440 mg) der präparativen Schichtchromatographie an Kieselgel mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (94 + 5 + 1) unterzogen.

*5,6,10,10a,11,12-Hexahydro-3,8-dimethoxy-7-methyl-7H-4,7a-epoxy-naphth[1,2-*d*]indol (3 b)*

Aus der weiter gewanderten Zone werden 180 mg **3 b** gewonnen. Aus 70proz. Äthanol weiße Kristalle; Schmp. 108—110°.



MS: $m/e = 313 (M^+)$.

IR (KBr): 1500 und 1600 cm^{-1} (ν_{Aromat}), 1660 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C-O}}$).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., $\delta_A = 6,70$ (1), $\delta_B = 6,53$ (1) ($J_{AB} = 8$ Hz); H-9: m, $\delta = 4,67$ (1); OCH₃ (an C-3): s, $\delta = 3,83$ (3); OCH₃ (an C-8): 2, $\delta = 3,53$ (3); NCH₃: s, $\delta = 2,90$ (3).

3 a aus **3 b**: Die methanol. Lösung von 50 mg **3 b** wird mit 1 ml CH₂J 2 Stdn. erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand in Wasser aufgenommen. Auf Zusatz von überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung kristallisiert **3 a** aus. Schmp. (aus Wasser) 274—275°. Der Mischschmp. mit dem Literaturpräparat **3 a³** zeigt keine Depression.

Dihydrothebainon-dihydromethin (4)

Der nach dem Eluieren der startnäheren Zone gewonnene Rückstand (220 mg) wird einer nochmaligen präparativen Schichtchromatographie an Aluminiumoxyd mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (94 + 5 + 1) unterworfen. Aus der startnahen Zone werden 170 mg **4** isoliert. Schmp. 153° (154—156°⁵).

MS: $m/e = 317 (M^+)$, 272 ($M^+ - Me_2NH$).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: AB-System, $\delta_A = 6,73$ (1), $\delta_B = 6,63$ (1) ($J_{AB} = 8$ Hz); OH: $\delta \approx 5,8$ (1); OCH₃: s, $\delta = 3,85$ (3); N(CH₃)₂: s, $\delta = 2,15$ (6).

4 · HClO₄. 100 mg **4** werden in 2N-HCl gelöst und mit 20proz. NaClO₄-Lösung versetzt. Schmp. (aus Äthanol) 237—239°.

C₁₉H₂₈ClNO₇. Ber. C 54,61, H 6,75, N 3,35.

Gef. C 54,61, H 6,64, N 3,37.

IR (KBr): 1490 cm⁻¹ (ν_{Aromat}), 1715 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$).

Das aus Thebain hergestellte Vergleichspräparat⁶ schmilzt bei 238° (233°⁸); der Mischschmp. mit 4 · HClO₄ zeigt keine Depression.

4 · Pikrat. 60 mg 4 · HClO₄ werden in Wasser gelöst und mit gesätt. wäßr. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Aus Äthanol gelbe Prismen. Schmp. 187—189°.

Die Mischung mit einem aus Thebain dargestellten Präparat⁵⁻⁶ schmilzt ohne Depression.

5,6,8,9,10,10a,11,12-Octahydro-8-hydroxy-3-methoxy-7,7-dimethyl-7H-4,7a-epoxy-naphth[1,2-d]indoliumperchlorat (**6**)⁴

700 mg **5 a** werden in 50 ml 50proz. Äthanol gelöst, einer vorhydrierten Suspension von 200 mg 10proz. Pd/C-Katalysator zugesetzt und in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Die Lösung nimmt die ber. H₂-Menge auf. Nach dem Einengen auf ein Drittel des Volumens wird in der Wärme 20proz. NaClO₄-Lösung zugesetzt. **6** kristallisiert beim Abkühlen in stumpfen Nadeln aus und enthält 1 Mol Kristallwasser. Schmp. (aus Wasser) 89—91°; Ausb. 620 mg (84%).

C₁₉H₂₈ClNO₈. Ber. C 52,59, H 6,50, N 3,23.

Gef. C 52,55, H 6,24, N 3,31.

IR (KBr): 3155 cm⁻¹ (ν_{OH}), 3450 cm⁻¹ (ν_{Wasser}).

¹H-NMR (DMSO-d₆): arom. H: AB-System, $\delta_A = 6,95$ (1), $\delta_B = 6,80$ (1) ($J_{AB} = 8$ Hz); OH: d, $\delta = 6,53$ (1); H-8: m, $\delta \approx 4,0$ (1); OCH₃: s, $\delta = 3,80$ (3); NCH₃: s, $\delta = 3,53$ (3); NCH₃: s, $\delta = 3,40$ (3).

Durch mehrstündiges Erhitzen im Trockenschrank auf 120° wird **6** kristallwasserfrei erhalten und schmilzt bei 172—173°.

C₁₉H₂₆ClNO₇. Ber. C 54,87, H 6,30, N 3,37.

Gef. C 54,37, H 6,33, N 3,31.

Die beiden Verbindungen erweisen sich mit den auf anderem Weg²⁻³ erhaltenen Vergleichspräparaten als identisch.

Umsetzung von **6** mit Natrium in Äthanol

1,0 g **6** werden — wie bei der Umsetzung von **1 a** bzw. **3 a** — mit 10 g Na zur Reaktion gebracht. Der Rückstand (600 mg) aus der org. Phase wird der präp. Schichtchromatographie an Kieselgel mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (94 + 5 + 1) unterzogen. Man erhält:

4a-(2-Dimethylaminoäthyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-6-methoxy-phenanthren-4-ol (**7 a**)

Aus der Zone mit dem R_f -Wert 0,23 können 210 mg **7 a** als farbloses Öl isoliert werden.

C₁₉H₂₉NO₂ (303,4).

MS: $m/e = 303 (M^+)$, $258 (M^+ - Me_2NH)$.

1H -NMR ($CDCl_3$): arom. H: *ABX*-Syst., $\delta_X = 7,87 (1)$, $\delta_A = 7,02 (1)$, $\delta_B = 6,72 (1)$ ($J_{AB} = 8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 2,5 \text{ Hz}$); OH: $\delta \approx 6,6 (1)$; OCH_3 : s, $\delta = 3,77 (3)$; $N(CH_3)_2$: s, $\delta = 2,27 (6)$.

5,6,8,9,10,10a,11,12-Octahydro-3-methoxy-7aH-phenanthro[4,4a-b]-furan (8 a)

90 mg **7 a** werden in methanol. Lösung mit 1 ml CH_3J 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und **7 a** · CH_3J mit frisch gefälltem Ag_2O in die quart. Base **7 a** · CH_3OH übergeführt. Bei der Thermolyse des nach Abdestillieren des Wassers erhaltenen Rückstands werden bei $180^\circ/10^{-2}$ Torr 60 mg **8 a** als farbloses Öl gewonnen.

$C_{17}H_{22}O_2$ (258,4).

MS: $m/e = 258 (M^+)$.

1H -NMR ($CDCl_3$): arom. H: *ABX*-Syst., $\delta_X = 7,25 (1)$, $\delta_A = 6,92 (1)$, $\delta_B = 6,62 (1)$ ($J_{AB} = 8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 2,5 \text{ Hz}$); H-6: t, $\delta = 3,93 (2)$ ($J_{5,6} = 7 \text{ Hz}$); OCH_3 : s, $\delta = 3,73 (3)$; H-5: t, $\delta = 1,87 (2)$ ($J_{5,6} = 7 \text{ Hz}$).

4a-(2-Dimethylaminoäthyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-6-methoxy-phenanthren-3,4-diol (7 b)

Aus der startnahen Zone des nach der Umsetzung von **6** mit Na entwickelten präp. Schichtchromatogramms wird ein Gemisch erhalten, das an Kieselgel mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (8 + 1 + 1) neuerlich chromatographiert wird. Nach dem Eluieren der Zone mit dem R_f -Wert 0,34 wird **7 b** als farbloses Öl gewonnen; Ausb. 220 mg.

$C_{19}H_{29}NO_3$ (319,4).

MS: $m/e = 319 (M^+)$, $301 (M^+ - H_2O)$, $274 (M^+ - Me_2NH)$.

1H -NMR ($CDCl_3$): arom. H: *ABX*-Syst., $\delta_X = 7,95 (1)$, $\delta_A = 6,88 (1)$, $\delta_B = 6,60 (1)$ ($J_{AB} = 8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 2,5 \text{ Hz}$); OH: s (breit), $\delta \approx 5,4 (2)$; OCH_3 : s, $\delta = 3,73 (3)$; $N(CH_3)_2$: s, $\delta = 2,29 (6)$.

5,6,8,9,10,10a,11,12-Octahydro-3-methoxy-7aH-phenanthro[4,4a-b]-furan-8-ol (8 b)

80 mg **7 b** werden analog **7 a** methyliert und die quart. Base **7 b** · CH_3OH nach Hofmann abgebaut. Bei $190^\circ/10^{-2}$ Torr wird **8 b** als farbloses Öl erhalten; Ausb. 50 mg.

$C_{17}H_{22}O_3$ (274,4).

MS: $m/e = 274 (M^+)$, $256 (M^+ - H_2O)$.

1H -NMR ($CDCl_3$): arom. H: *ABX*-Syst., $\delta_X = 7,27 (1)$, $\delta_A = 6,90 (1)$, $\delta_B = 6,62 (1)$ ($J_{AB} = 8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 2,5 \text{ Hz}$); H-6: t, $\delta = 4,00 (2)$ ($J_{5,6} = 7 \text{ Hz}$); OCH_3 : s, $\delta = 3,72 (3)$; OH: s, $\delta = 2,53 (1)$; H-5: t, $\delta = 1,90 (2)$ ($J_{5,6} = 7 \text{ Hz}$).

Literatur

- ¹ *H. Bartsch*, Mh. Chem. **108**, 181 (1977).
- ² *G. Schramm*, Dissertation, Univ. Wien, 1960.
- ³ *H. Gruber*, Dissertation, Univ. Wien, 1972.
- ⁴ *H. Bartsch*, Dissertation, Univ. Wien, 1973.
- ⁵ *H. Wieland* und *M. Kotake*, Ann. Chem. **444**, 69 (1925).
- ⁶ *A. Skita*, *F. F. Nord*, *J. Reichert* und *P. Stukart*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 1560 (1921); *M. Freund* und *E. Speyer*, l. c. **53**, 2250 (1920).
- ⁷ *W. Fleischhacker* und *F. Vieböck*, Mh. Chem. **96**, 1512 (1965).
- ⁸ *R. S. Cahn*, J. chem. Soc. **1926**, 2562.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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