

HANS PLIENINGER und WOLFGANG MÜLLER

Benz[cd]indolderivate

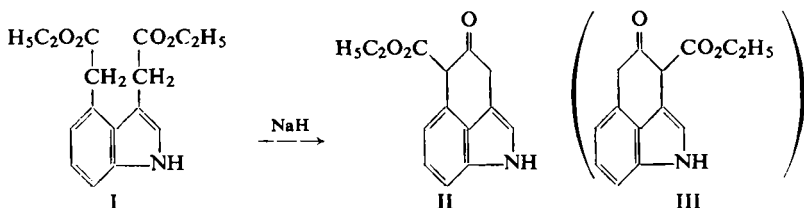
Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 11. April 1960)

Durch Dieckmann-Kondensation des Indol-diessigsäure-(3.4)-diäthylesters und des *N*-Benzoyl-2.3-dihydro-indol-diessigsäure-(3.4)-diäthylesters werden die entsprechenden Benz[cd]indolderivate dargestellt.

In einer früheren Untersuchung war es nicht gelungen, Indol-diessigsäure-(3.4)-dimethylester (I) zu einer tricyclischen Verbindung zu cyclisieren¹⁾. Ausgehend von einer etwas größeren Menge des Diäthylesters dieser Säure konnte jetzt der Ringschluß mittels Natriumhydrids in sehr guten Ausbeuten erreicht werden.

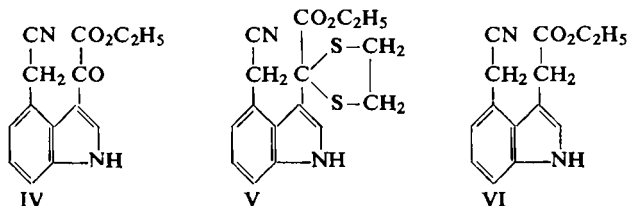
Die Analyse der intensiv gelben Verbindung stimmt mit der Formulierung II oder III gut überein. Die tricyclische Verbindung fluoresziert in Lösung intensiv grün.



An der Luft wird sie bald äußerlich schwarzgrün. Unter Luftabschluß oder in Äther gelöst, ist die Verbindung einige Tage haltbar. Mit Dimethylaminobenzaldehyd in salzsaurer Lösung (Ehrlichs Reagenz) tritt nach kurzer Zeit eine klare tiefgrüne Farbe auf. Mit Semicarbazid erhält man ein gelbes Semicarbazon, das ebenfalls an der Luft dunkel wird. Mit Natronlauge erhält man unter Säurespaltung Indol-diessigsäure-(3.4) zurück.

Aus den Eigenschaften und der Analyse geht hervor, daß das Cyclisierungsprodukt die Konstitution II oder III haben muß. Eine Umlagerung in ein Naphthalinsystem, wie sie in ähnlichen Fällen²⁾ beobachtet wurde, ist offenbar nicht eingetreten. Die gelbe Farbe überrascht; II bzw. III hätten wir farblos erwartet.

Um zu entscheiden, ob dem Cyclisierungsprodukt die Formel II oder III zukommt, synthetisierten wir [4-Cyanmethyl-indolyl-(3)]-essigsäure-äthylester (VI).

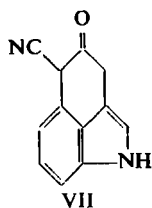


¹⁾ H. PLIENINGER und K. SUHR, Chem. Ber. 90, 1984 [1957].

²⁾ A. STOLL und Th. PETRZILKA, Helv. chim. Acta 36, 1125 [1953]; C. A. GROB und P. PAYOT, ebenda 36, 839 [1953]; H. PLIENINGER und G. WERST, Chem. Ber. 89, 2783 [1956].

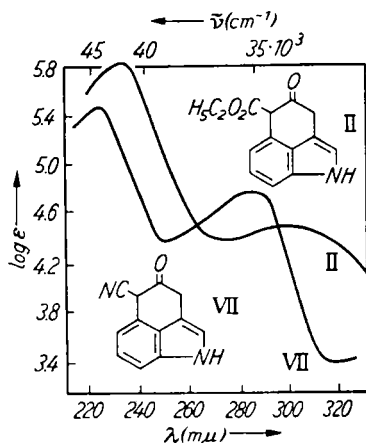
Durch Einwirkung von 1.2-Dimercapto-äthan auf den Glyoxylsäureester IV³⁾ erhält man in sehr guter Ausbeute das Dithioketal V, welches bei der Entschwefelung mit Raney-Nickel den gewünschten Cyanester VI in 40–50-proz. Ausbeute liefert. Die mäßige Ausbeute rührt daher, daß die Nitrilgruppe durch das mit Wasserstoff beladene Nickel mehr oder weniger stark zum Amin reduziert wird. Mit besseren Ausbeuten kann die gleiche Methode auch zur Darstellung von Indolyl-(3)-essigester dienen.

Die Verbindungen V und VI wurden mit Natriumhydrid ähnlich wie I cyclisiert. V ergab hierbei ein zinnoberrotes sehr beständiges Enolat, aus dem sich jedoch bisher keine brauchbaren Mengen an Keto- bzw. Enolester gewinnen ließen. Das Reaktionsprodukt ist äußerst unbeständig.



Das Reaktionsprodukt aus dem Nitril VI ist eine kristallisierte gelbe Verbindung, deren IR-Spektrum eine ausgeprägte Nitrilbande bei 2270/cm und eine Carbonylbande bei 1720/cm aufweist. Es handelt sich demnach bei dem Cyclisierungsprodukt eindeutig um die Verbindung VII. Die Analyse spricht für 2 N-Atome im Molekül.

Die Verbindung ist in ihren Eigenschaften dem Cyclisierungsprodukt aus I sehr ähnlich (grüne Fluoreszenz, grüne Ehrlich-Reaktion). Auch die UV-Spektren (Abbild.) stimmen weitgehend überein. Hieraus schließen wir, daß dem Cyclisierungsprodukt aus I die Struktur II und nicht III zukommt.



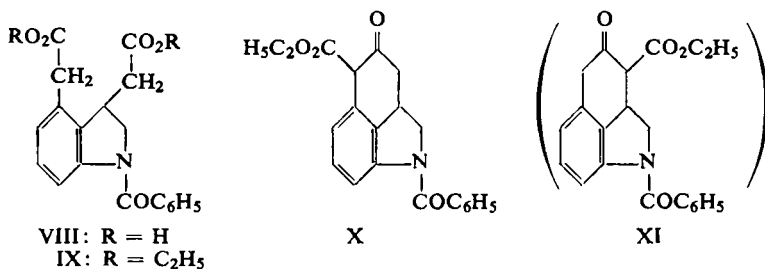
UV-Spektren
des Ketoesters II
und des Ketonitrils VII
in Äther

Bisher konnten wir mit II keine weiteren Umsetzungen erfolgreich durchführen; insbesondere konnte die Verbindung mit Ammoniak nicht in das entsprechende Enamin verwandelt werden, welches für weitere Synthesen interessant erschien. Wir haben uns deswegen den entsprechenden Verbindungen mit hydriertem Indolring zugewandt.

Das Natriumsalz der Indol-diessigsäure-(3.4) wurde in Gegenwart von besonders aktivem Raney-Nickel bei 80°/120 at hydriert und anschließend zu VIII benzoyletriert (Ausb. 60% d. Th.).

³⁾ H. PLIENINGER und W. MÜLLER, Chem. Ber. 93, 2024 [1960], vorstehend.

Die Cyclisierung des entsprechenden Diäthylesters IX mit Natriumhydrid in Äther führte zu zwei Verbindungen der Zusammensetzung $C_{21}H_{19}NO_4$ in über 90% Ausbeute. Das Kristallgemisch, das aus Äther gewonnen wird, besteht in der Haupt-



sache aus Prismen vom Schmp. 122–125° (A) und daneben aus schuppenförmigen Rosetten vom Schmp. 143–147° (B), die manuell getrennt werden können. Beide Anteile, die nach der Analyse die gleiche Summenformel besitzen, geben Enolreaktion mit Eisen(III)-chlorid. Sie geben beide das gleiche Phenylhydrazon, Oxim und Semicarbazon. Offensichtlich ist die Dieckmann-Kondensation einsinnig verlaufen, und die beiden gefundenen Reaktionsprodukte entsprechen nicht X und XI, sondern Keto- und Enolform von X. Daß der Ringschluß nur im angegebenen Sinn verlaufen würde, war vorauszusehen, da die dem Benzolkern benachbarte Methylengruppe protonenaktiver sein muß als die CH_2 -Gruppe neben dem hydrierten Indolkern.

Die Vermutung, daß hier Keto- und Enolform nebeneinander kristallisieren, wurde durch die IR-Spektren bestätigt. B zeigt eine intensive Absorption bei 1720/cm (Carbonylbande), die bei A vollständig fehlt. Eine OH-Bande, die man bei dem Enol A erwarten sollte, wird allerdings nicht gefunden.

Der Ketoester X ließ sich mit ammoniakalischem Äthanol bei 120° in das entsprechende Ketimin überführen. Mit flüssigem Methylamin tritt schon bei 20° Ringsprengung unter Bildung des Bis-N-methylamids der Säure VIII auf. Alle Versuche, das Ketimin zum entsprechenden Amin zu reduzieren, führten ebensowenig zum Ziel wie Bemühungen, dieses Amin über das Oxim oder Phenylhydrazon darzustellen.

Damit scheint es nicht möglich, ausgehend von den hier dargestellten Verbindungen, eine neue Lysergsäuresynthese durchzuführen.

Der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen a. Rhein, danken wir für die Überlassung von Chemikalien, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für eine Forschungsbeihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

4-Keto-5-carbäthoxy-tetrahydro-benz[cd]indol (II): Einer Aufschlammung von 280 mg Natriumhydrid (Xylolsuspension) in 20 ccm absol. Äther läßt man unter Rühren bei Raumtemp. in Stickstoffatmosphäre 2 g *Indol-diessigsäure-(3.4)-diäthylester* in 20 ccm absol. Äther zutropfen. Meist beginnt die Reaktion, wenn man 1–2 Tropfen Äthanol zugibt. Unter Entwicklung von Wasserstoff fällt das gelbe Enolat aus. Nach 15 Min. zerstört man überschüssiges Natriumhydrid mit Äthanol. Das Reaktionsgemisch gibt man auf überschüssige kalte 2 n H₂SO₄ und schüttelt mit Äther aus. Die äther. Lösung wäscht man mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser. Schließlich trocknet man sie mit Magnesiumsulfat und dampft den Äther i. Vak. ab. Den krist. Rückstand versetzt man mit 5 ccm eiskaltem Äthanol und saugt schnell ab. Ausb. 1.45 g (86% d. Th.). Schmp. 140–145° (Zers.). Die Verbindung läßt sich aus Äther/Hexan umkristallisieren. Schmp. 153° (Zers.). Sie ist stark lichtempfindlich und wird an der Luft dunkel.

C₁₄H₁₃NO₃ (243.3) Ber. C 69.19 H 5.39 N 5.76 OC₂H₅ 18.52
Gef. C 69.27 H 5.93 N 5.58 OC₂H₅ 19.37

Semicarbazon von II: 100 mg II werden in 2 ccm Äthanol mit einer Lösung von 100 mg *Semicarbazid-hydrochlorid* und 100 mg Natriumacetat in 3 ccm 2 n Essigsäure 3 Min. auf 60° erwärmt. Nach 15 Min. saugt man das in guter Ausbeute erhaltene gelbe Semicarbazon ab. Schmp. 227° (Zers.).

Säurespaltung von II: 100 mg II werden mit 10 ccm 2 n NaOH 20 Stdn. stehenlassen. Dann erhitzt man die rote Lösung 2 Stdn. auf dem Dampfbad, kühlt auf 0°, säuert an und extrahiert mit Äther. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers bleiben grünliche Kristalle zurück, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 213° schmelzen. Misch-Schmp. mit *Indol-diessigsäure-(3.4)* ergibt keine Depression.

Äthylendithioketal des [4-Cyanmethyl-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-äthylesters (V): Eine Suspension von 5 g IV³⁾ in 15 ccm 15% Chlorwasserstoff enthaltendem Äthanol erwärmt man mit 2 ccm *Dithioglykol* unter Feuchtigkeitsausschluß auf 50–60°, bis zur Klärung. Beim Stehenlassen bei 0° kristallisiert eine farblose Verbindung aus. Ausb. 5.8 g (93% d. Th.). Schmp. 184° (aus Äthanol).

C₁₆H₁₆N₂O₂S₂ (332.4) Ber. C 57.81 H 4.85 N 8.42 Gef. C 57.79 H 4.71 N 8.30

[4-Cyanmethyl-indolyl-(3)]-essigsäure-äthylester (VI): 2 g V werden unter Rühren und Rückfluß in 130 ccm Äthanol mit etwa 15 g äthanolfeuchtem aktivem Raney-Nickel versetzt. Nach 3 Stdn. kann in einer Probe kein Ausgangsmaterial mehr festgestellt werden. Man saugt vom Nickel ab und kocht dieses noch mehrmals mit Äthanol aus. Die äthanol. Lösungen werden i. Vak. zur Trockene eingedampft. Den Rückstand nimmt man in Äther auf und wäscht mit 2 n HCl und Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach dem Trocknen und Einengen der Ätherlösung kristallisiert VI in langen Nadeln aus. Die Ausb. ist vom verwendeten Raney-Nickel abhängig. Ausb. etwa 0.7 g (50% d. Th.). Schmp. 105–106° (aus Äther/Hexan).

C₁₄H₁₄N₂O₂ (242.3) Ber. C 69.45 H 5.83 N 11.57 Gef. C 69.47 H 5.88 N 11.72

Äthylendithioketal des 4-Keto-5-cyan-1.3.4.5-tetrahydro-benz[cd]indols: 0.664 g V werden im Achatmörser fein zerrieben und durch Magnetrühren in 20 ccm absol. Äther aufgeschlämmt. Unter Stickstoff gibt man bei 20° 150 mg Natriumhydrid hinzu. Die Reaktion kommt nach

*) Die angegebenen Schmelzpunkte sind mit einem Heitzischmikroskop bestimmt und nicht korrigiert.

Zugabe eines Tropfen absol. Äthanol in Gang und verläuft dann von selbst unter Entwicklung von Wasserstoff. Das Enolat fällt als zinnoberroter Niederschlag aus. Die Reaktion ist nach 2 Stdn. beendet. Das Enolat ist unbegrenzt haltbar. Setzt man es dagegen mit einem Gemisch aus Eis und verd. Schwefelsäure zum freien Enol um, so zersetzt sich dieses sehr schnell. Man kann nur wenige Kristalle vom Schmp. 170° erhalten. Sie zeigen in Lösung grüne Fluoreszenz.

4-Keto-5-cyan-1.3.4.5-tetrahydro-benz[cd]indol (VII): 0.35 g ca. 90-proz. Natriumhydrid werden in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran unter Magnetrühren suspendiert. Dazu gibt man in Stickstoffatmosphäre eine Lösung aus 1 g VI in 15 ccm Tetrahydrofuran*). Nach Zusatz von 1 Tropfen Äthanol setzt die Reaktion nach ½ Stde. unter Wasserstoffentwicklung ein und ist innerhalb von 3 Stdn. beendet. Das Reaktionsgemisch hat sich dunkel gefärbt; das Enolat bleibt aber in Lösung. Nach Zusatz von 10 ccm 2 *n* H₂SO₄ erhält man eine gelbe Lösung, die grün fluoresziert. Man versetzt mit Äther und soviel Wasser, daß zwei Schichten entstehen. Die wäbr. Schicht wird mehrfach ausgeäthert. Aus den vereinigten Ätherauszügen wird das Reaktionsprodukt mit Natriumcarbonatlösung extrahiert. Bei Zugabe von verd. Schwefelsäure fällt ein Niederschlag aus, der in Äther aufgenommen wird. Man wäscht mit Wasser und trocknet die stark fluoreszierende Lösung über Magnesiumsulfat. Eine Probe dieser Lösung zeigt starke grüne Ehrlich-Reaktion. Beim Einengen der Lösung i. Vak. kristallisiert eine gelbe Verbindung. Ausb. 0.6 g (75% d. Th.). Schmp. 180°. Aus Äther umkristallisiert Schmp. 185–186°. Die Verbindung ist sehr lichtempfindlich und autoxydabel.

C₁₂H₈N₂O (196.2) Ber. N 14.28 Gef. N 13.27

1-Benzoyl-2.3-dihydro-indol-diessigsäure-(3.4) (VIII): Die Lösung von 22.3 g Indol-diessigsäure-(3.4) in der berechneten Menge 2 *n* NaOH wird mit Wasser auf 800 ccm verdünnt und nach Zugabe von 120 g besonders aktivem Raney-Nickel in einem Magnetrührauto-klaven bei 80° und 120 at 20 Stdn. hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird mit konz. Salzsäure versetzt bis zur kongosauren Reaktion und 3 mal mit Essigester ausgeschüttelt, um Ausgangsmaterial zu entfernen. Die wäbr. Lösung wird unter Eiskühlung mit 50-proz. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Hierbei fällt bei *p*_H 5.5 die Amino-dicarbonensäure aus, die dann wieder in Lösung geht. Diese Lösung schüttelt man 3 mal kräftig mit je 8 ccm Benzoylchlorid und wartet jeweils, bis dieses verbraucht ist. Dann säuert man die Lösung unter Kühlung an und schüttelt mit einem Gemisch aus Chloroform und Essigester mehrfach aus. Die vereinigten Auszüge werden nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat i. Vak. vollständig eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 19.5 g (57.5% d. Th.). Schmp. 202–203° (aus Wasser).

C₁₉H₁₇NO₅ (339.3) Ber. C 67.25 H 5.05 N 4.13 Gef. C 67.47 H 5.27 N 4.09

Diäthylester von VIII (IX): 1 g VIII läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß mit 20 ccm Äthanol, das 5% Chlorwasserstoff enthält, 10 Min. unter Rückfluß kochen. Nach dem Abkühlen dampft man das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den öligen Rückstand mit 30 ccm Äther auf, wäscht die Lösung mit verd. Natriumcarbonatlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Beim Eindampfen bilden sich farblose Nadeln. Die Fällung wird durch Zusatz von wenig Hexan vervollständigt. Ausb. 1.11 g (88% d. Th.). Schmp. 66–67° (aus Äther/Hexan).

1-Benzoyl-4-keto-5-carbäthoxy-1.2.2a.3.4.5-hexahydro-benz[cd]indol (X): Die Lösung von 5 g IX in 100 ccm absol. peroxydfreiem Äther läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß einer Suspension von 0.68 g Natriumhydrid in 30 ccm absol. Äther bei Raumtemp. unter Stick-

* In Äther fällt ein schwerlösliches Natriumsalz des Ausgangsmaterials aus, ohne daß es zur Reaktion kommt.

stoff und unter Rühren zutropfen. Die Reaktion tritt nach Zugabe von 1 ccm absol. Äthanol ein und verläuft dann von selbst unter Wasserstoffentwicklung. Man rührt 30 Min. und versetzt schließlich mit weiteren 5 ccm Äthanol, um das überschüssige Natriumhydrid zu zerstören. Inzwischen hat sich ein dichter weißer Niederschlag gebildet. Das gesamte Reaktionsgemisch gibt man auf eiskalte verd. Schwefelsäure und schüttelt 2mal mit Äther aus. Die äther. Lösung wäscht man mit Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers erhält man einen krist. Rückstand. Rohausb. 4.25 g (95% d. Th.). Schmp. 120—150°. Die Verbindung wird in Äther gelöst; sie bildet bei langsamem Verdunsten 2 verschiedene Kristallformen, die mit der Pinzette getrennt werden.

Form A: Prismen, Schmp. 122—125°, Form B: Schuppenförmige Rosetten, Schmp. 143—147°.

$C_{21}H_{19}NO_4$ (349.3) Ber. C 72.00 H 5.50 N 4.00 OC_2H_5 12.90

A: Gef. C 72.27 H 5.40 N 4.00 OC_2H_5 12.95

B: Gef. C 71.76 H 5.44 N 4.13 OC_2H_5 12.89

Oxim von X: 200 mg *X* werden in 8 ccm Äthanol mit einer Lösung aus 400 mg *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 475 mg Natriumacetat in 4 ccm Wasser versetzt. Nach kurzem Stehenlassen scheidet sich das Oxim ab. Ausb. 86 mg. Schmp. 204° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364.4) Ber. C 69.21 H 5.51 N 7.70 OC_2H_5 12.39

Gef. C 68.81 H 5.38 N 7.56 OC_2H_5 12.40

Das *Semicarbazon von X*, auf übliche Weise hergestellt, schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser bei 207° (Zers.). Ausb. 80% d. Th.

$C_{22}H_{22}N_4O_4$ (406.4) Ber. C 65.02 H 5.40 N 13.70 OC_2H_5 11.10

Gef. C 63.36 H 5.38 N 13.16 OC_2H_5 10.84

Das *Phenylhydrazon von X*, auf übliche Weise hergestellt, schmilzt bei 195°.

1-Benzoyl-4-imino-5-carbäthoxy-1.2.2a.3.4.5-hexahydro-benz[cd]indol: 400 mg *X* werden mit 2 ccm bei 0° mit *Ammoniak* gesätt. Äthanol unter Stickstoff im Bombenrohr auf 90° erwärmt. Dabei löst sich die Ausgangsverbindung, und nach kurzer Zeit kristallisiert das Ketimin aus. Nach 7 Stdn. wird die Bombe gekühlt, geöffnet und das glänzende schuppenförmige Kristallinat abgesaugt und mit wenig kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. 285 mg (71% d. Th.). Schmp. 241—242°.

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348.4) Ber. C 72.39 H 5.76 N 8.05 OC_2H_5 12.91

Gef. C 72.65 H 5.75 N 8.20 OC_2H_5 12.10

1-Benzoyl-2.3-dihydro-indol-diessigsäure-(3.4)-bis-methylamid: 100 mg *X* werden mit einer Mischung aus 3 ccm flüssigem *Methylamin* und 3 ccm Tetrahydrofuran im Druckrohr 10 Stdn. bei 30° geschüttelt. Nach Öffnen des Rohrs dampft man bei 20° das Lösungsmittel ab, suspendiert den Niederschlag in Äthanol und saugt ab. Man erhält 53 mg einer Verbindung vom Schmp. 233—234°.

$C_{21}H_{22}N_3O_3$ (364.4) Ber. C 69.21 H 6.03 N 11.53 Gef. C 68.49 H 5.99 N 11.26