

HETEROCYCLEN AUS ISOCYANIDEN—IV¹

3H-BENZO[g]INDOLE AUS 1-NAPHTHYLISOCYANID UND ALIPHATISCHEN KETONEN

B. ZEEH

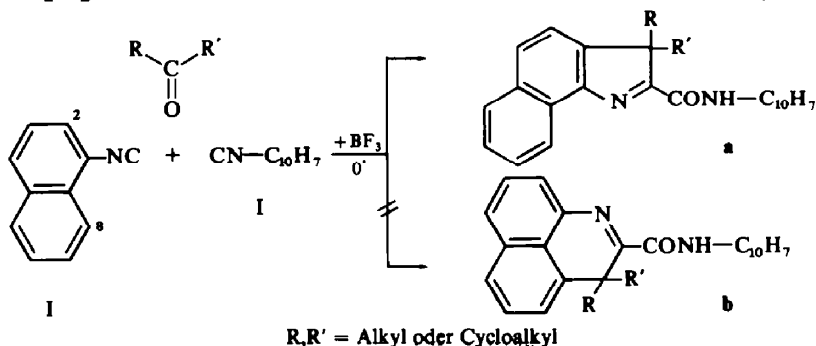
Chemisches Institut der Universität Tübingen, 74 Tübingen, Germany

(Received in Germany 16 May 1968; Received in the UK for publication 23 May 1968)

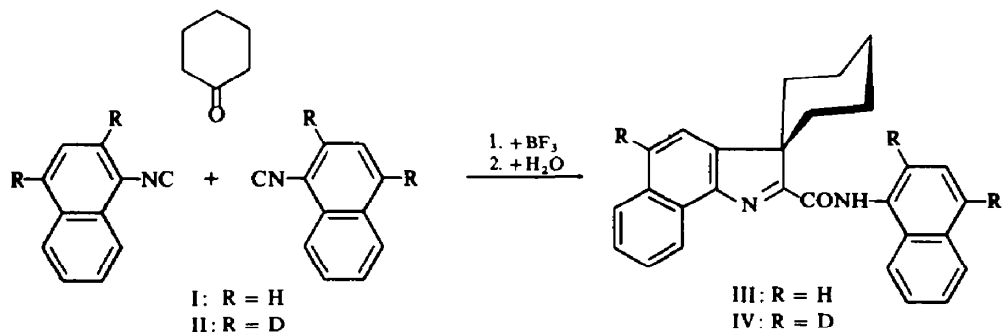
Zusammenfassung—1-Naphthylisocyanid (I) kann mit aliphatischen Ketonen in Gegenwart von Bortrifluorid-Ätherat bei 0° zu substituierten 3H-Benzo[g]indol-2-carbonsäure-naphthylamiden (III-X) umgesetzt werden. Bei Verwendung α -verzweigter Ketone, deren Carbonylgruppe eine sterische Hinderung aufweist, wird der Ringschluss zum Indolsystem weitgehend unterbunden. Dagegen entstehen in diesen Fällen durch eine Eliminierungsreaktion offenkettige Verbindungen der Struktur XII und XIII. Die theoretisch mögliche Bildung von 3H-Benzo[de]chinolinen wird mit Hilfe von Deuterium-Markierung und Massenspektrometrie ausgeschlossen.

Abstract—The formation of 3H-benz[g]indole-2-carboxylic acid-naphthyl amides (III-X) from 1-naphthyl isocyanide (I) and aliphatic ketones in the presence of borontrifluoride-etherate is described. Ketones with a sterically hindered carbonyl group do not undergo this cyclization reaction with I. In these cases open chain compounds of the type XII and XIII are formed in an elimination reaction. The alternative formation of 3H-benz[de]quinoline is excluded by means of deuterium labelling and mass spectrometry.

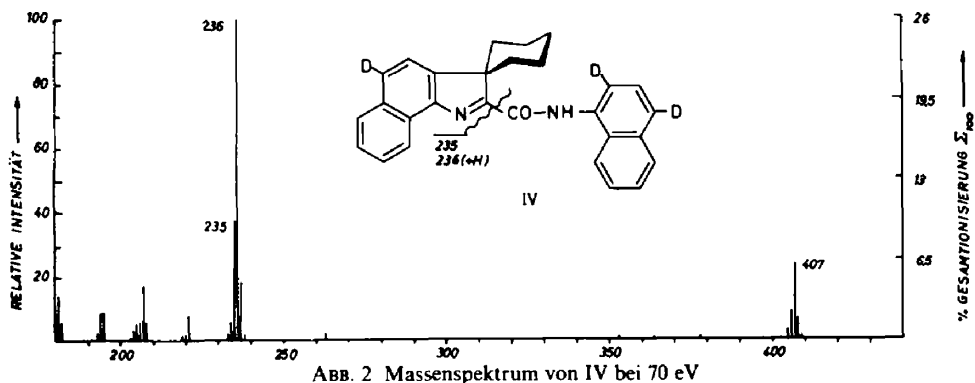
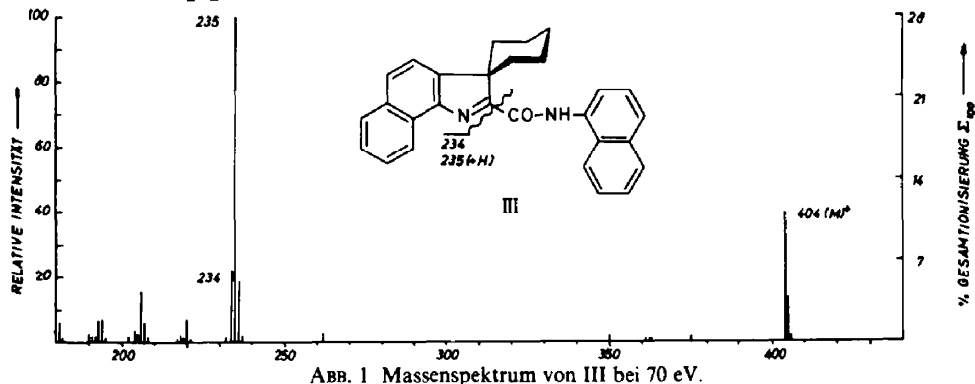
AROMATISCHE Isocyanide lassen sich mit aliphatischen Ketonen in Gegenwart von Bortrifluorid-Ätherat in einer Dreikomponenten-Reaktion zu 3H-Indol-2-carbonsäure-aniliden umsetzen.^{1,2} 1-Naphthylisocyanid (I) ist für diese Cyclisierungs-Reaktion eine besonders geeignete Isocyanid-Komponente, mit der intensiv gelbe, gut kristallisierende Verbindungen entstehen. Theoretisch sind dabei zwei Ringschluss-Möglichkeiten denkbar: der Ringschluss nach C-2 des Naphthalin-Kernes würde zum 3H-Benzo[g]indol-System (a), der Ringschluss nach C-8 dagegen zum 3H-Benzo[de]chinolin-System (b) führen. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten



konnte mit Hilfe spektroskopischer Methoden nicht unterschieden werden. Deshalb wurde die Reaktion mit 2,4-d₂-1-Naphthylisocyanid (II) und Cyclohexanon durchgeführt. Falls dabei ein 3H-Benzo[de]chinolin (b) gebildet wird, müsste man Reten-

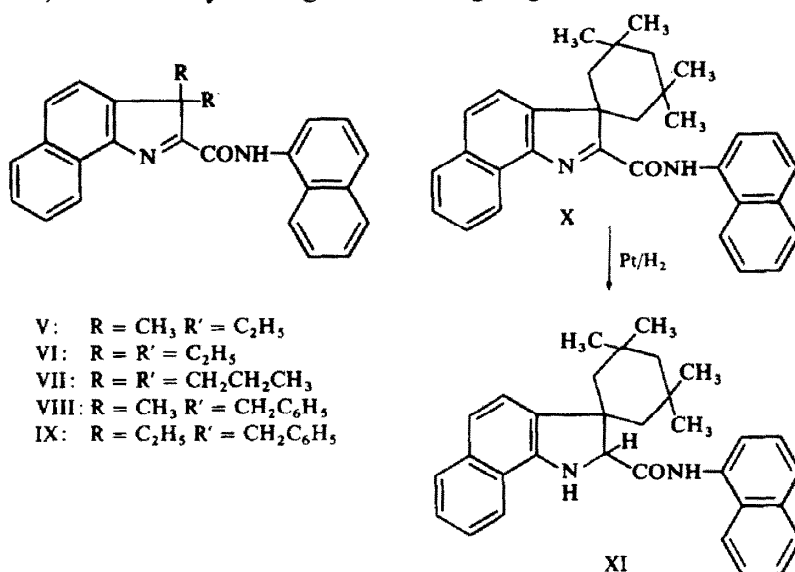


tion der vier Deuteriumatome erwarten, während die Bildung von **a** den Verlust des Deuteriums an C-2 zur Folge hätte. Ein Beweis für die Bildung von IV lässt sich aus dessen Massenspektrum (Abb. 2) ablesen. Der grösste Peak* im Massenbereich des Molekül-Ions liegt bei m/e 407, das heisst es sind nur drei Deuteriumatome im Molekül vorhanden. Das vierte Deuteriumatom, das formal nach der Reaktion am Amid-Stickstoff sein müsste, wird mit Wasser bei der Aufarbeitung ausgetauscht. Die Fragmentierungen von III und IV (Abb. 1 und 2) entsprechen den früher¹ für 3H-Indol-2-carbonsäureanilide diskutierten Spaltungen. Die Hauptfragmentierung ist der Verlust des Carbonsäureamid-Restes, wobei der Wasserstoff am Amid-Stickstoff zum 3H-Benzo[g]indol-Fragment wandert (siehe Abb. 2).

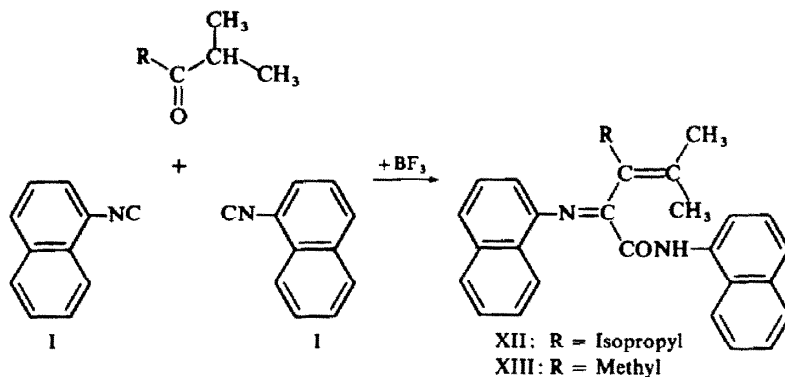


* Nach Korrektur für ^{13}C berechnet sich der d-Gehalt von IV zu 3% d_4 , 65% d_3 , 23% d_2 und 8% d_1 .

Die Cyclisierungs-Reaktion des 1-Naphthylisocyanids zum 3*H*-Benzo[*g*]indol-System ist allgemein auf aliphatische und cycloaliphatische Ketone anwendbar. Auf diese Weise wurden mit einer Reihe von Ketonen die Verbindungen V–X hergestellt. Die C=N-Doppelbindung des 3*H*-Indol-Ringes lässt sich katalytisch hydrieren, wie an der Hydrierung von X zu XI gezeigt wird.



Verwendet man Ketone, die in α -Stellung zur Carbonylgruppe verzweigt sind, so wird die Cyclisierung behindert oder ganz unterbunden. In diesen Fällen entstehen offenkettige Verbindungen, wobei der Wasserstoff am α -Carbonylkohlenstoff unter Ausbildung einer C=C-Doppelbindung eliminiert wird. Die Ursache ist vermutlich eine sterische Hinderung des Ringschlusses.¹ Gleichzeitig nehmen die Ausbeuten stark ab. Bei der Umsetzung von 2,4-Dimethyl-pentan-3-on mit 1-Naphthylisocyanid (I) entsteht z.B. 2-[Naphthyl-(1-imino)-4-methyl-3-isopropyl-penten-(3)-säure-1-naphthylamid (XII):

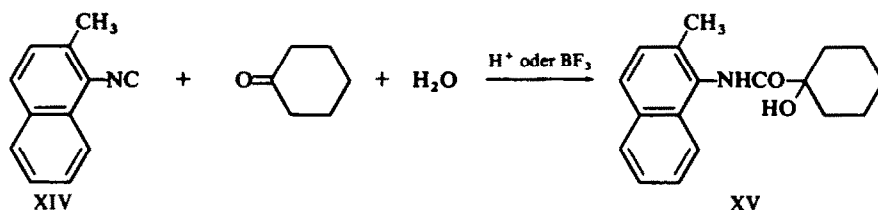


3-Methyl-butan-2-on reagiert zur analogen α,β -ungesättigten Schiff-Base XIII. Die offenkettige Struktur der Verbindungen XII und XIII folgt aus ihren NMR-Spektren

(siehe experimentellen Teil). Sie sind farblos im Unterschied zu den intensiv gelben 3*H*-Benzo[*g*]indol-Derivaten IV–X.

Eine ähnliche Reaktion ist die Umsetzung von tert.-Butylisocyanid mit aliphatischen Ketonen,³ bei der eine zu XII und XIII analoge Zwischenverbindung formulierbar ist. Auf Grund der leichteren Hydrolysierbarkeit von aliphatischen Schiff-Basen isoliert man jedoch in diesem Falle als Endprodukte ein α,β -ungesättigtes Keto-carbonsäure-amid und t-Butylamin.

Bei 1-Isocyan-2-methyl-naphthalin (XIV) ist die Cyclisierung nach C-2 wegen des Methylsubstituenten nicht möglich. Man könnte deshalb die Bildung eines 3*H*-Benzo[*de*]chinolins vom Typ *b* oder einer offenkettigen Verbindung erwarten. Bei der Umsetzung mit Cyclohexanon konnte jedoch keines dieser beiden Produkte aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Als einzige kristalline Verbindung wurde in geringer Menge 1-Hydroxycyclohexancarbonsäure-[2-methyl-naphthyl-(1)-amid] (XV) erhalten, das durch eine Passerini-Reaktion⁷ gebildet wird.



EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte sind unkorrigiert. 1-Naphthylisocyanid wurde durch Wasserabspaltung⁴ aus 1-Formyl-amino-naphthalin erhalten. Die Massenspektren (MS) wurden mit dem Massenspektrometer MS 9 der Fa. Associated Electrical Industries Ltd., Manchester, aufgenommen. Die Substanzen wurden durch das Direkteinlass-System eingeführt, wobei die Temperatur der Ionenquelle 200–250° und die Elektronenenergie 70 eV betrugen. UV-Spektren (Tabelle 1) wurden in 95%igem Äthanol mit dem Beckman Spektrophotometer DK 2 aufgenommen. NMR-Spektren* wurden bei 60 MHz in $CDCl_3$ mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen. Die IR-Spektren (in KBr) der Verbindungen III–XIII zeigen folgende charakteristische Banden: in den Bereichen 3300–3400 cm^{-1} NH, 1660–1685 cm^{-1} Amid I sowie 1510–1535 cm^{-1} Amid II.

Die analytischen Daten der neuen Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Allgemeine Methode zur Umsetzung von 1-Naphthylisocyanid⁴ mit Ketonen. Zu einer Lösung aus ca. 50 mmol wasserfreiem Keton, 50 mmol frisch destilliertem 1-Naphthylisocyanid⁴ und 10 ml absolutem Äther werden bei 0° unter Rühren innerhalb von 30 Min. 4 ml BF_3 -Ätherat in 10 ml absolutem Äther getropft. Anschließend wird noch 1 Stunde bei 0° geführt, mit 50 ml Benzol aufgenommen, mit verdünnter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Es hinterbleibt ein meist dunkelbraunes, dickflüssiges Öl, das an 180 g Kieselgel (Woelm) mit Petroläther† Benzol-Gemischen steigender Polarität chromatographiert wird. Bei Verwendung von cyclischen Ketonen kristallisiert das entsprechende 3*H*-Benzo[*g*]indol-Derivat häufig schon beim Stehen im Rohprodukt aus.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

3,3-Pentamethylen-3*H*-benzo[*g*]indol-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (III). Aus 4,9 g (50 mmol) Cyclohexanon und 7,65 g (50 mmol) 1-Naphthylisocyanid (I); Ausbeute: 4,6 g (45% bezogen auf I); Schmp. 179–180° (gelbe Kristalle aus Benzol/Äthylacetat).

3-Methyl-3-äthyl-3*H*-benzo[*g*]indol-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (V). Aus 8 g Butan-2-on (wasserfrei!) und 4 g (26 mmol) von I; Ausbeute: 2,4 g; Schmp. 120–121° (aus Petroläther† Äthylacetat). MS: m/e (%rel. Int.) = 378 (M^+ , 13), 210 (18), 209 (100), 194 (77), 169 (36).

* Eine ausführliche Diskussion der NMR-Spektren von V–IX findet sich bei Ref. 5.

† Siedebereich 50–70°.

TABELLE 1. UV-ABSORPTIONEN UND ANALYTISCHE DATEN DER VERBINDUNGEN III, V–XIII

Verbindung	UV in Äthanol λ_{\max} [m μ] (log ϵ)	Summenformal (Mol.-Gew.)	Analysen C	H	N
III	222 (4.9) 360 (4.1)	C ₂₈ H ₂₄ ON ₂ (404.5)	Ber. 83.14 Gef. 83.00	5.98 6.15	6.93 6.59
V	222 (4.9) 260* 357 (4.1)	C ₂₆ H ₂₂ ON ₂ (378.5)	Ber. 82.51 Gef. 82.66	5.86 6.10	7.40 7.41
VI	222 (4.9) 260* 365 (4.1)	C ₂₇ H ₂₄ ON ₂ (392.5)	Ber. 82.62 Gef. 82.84	6.16 6.33	7.14 6.93
VII	222 (5.0) 260* 360 (4.2)	C ₂₉ H ₂₈ ON ₂ (420.5)	Ber. 82.82 Gef. 82.60	6.71 6.67	6.66 6.50
VIII	222 (5.0) 260* 361 (4.6)	C ₃₁ H ₂₄ ON ₂ (440.5)	Ber. 84.52 Gef. 84.78	5.49 5.72	6.36 5.97
IX	222 (4.9) 260* 365 (4.1)	C ₃₂ H ₂₆ ON ₂ (454.5)	Ber. 84.55 Gef. 84.32	5.77 5.94	6.16 5.95
X	222 (5.0) 288 (4.1) 350 (3.8)	C ₃₂ H ₃₂ ON ₂ (460.6)	Ber. 83.44 Gef. 83.68	7.00 7.30	6.08 5.86
XI	245 (4.45) 305 (4.2)	C ₃₂ H ₃₄ ON ₂ (462.6)	Ber. 83.08 Gef. 83.25	7.41 7.36	6.06 5.82
XII	318 (4.2)	C ₂₇ H ₂₄ ON ₂ (392.5)	Ber. 82.62 Gef. 82.62	6.16 6.23	7.14 7.38
XIII	315† (4.2)	C ₂₉ H ₂₈ ON ₂ (420.5)	Ber. 82.82 Gef. 82.52	6.71 6.54	6.66 6.77

* Breite Schulter. † breites Maximum.

3,3-Diäthyl-3H-benzo[g]indol-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (VI). Aus 8 g Pentan-3-on und 4 g von I; Ausbeute: 2 g; Schmp. 163–164° (aus Petroläther/Benzol); NMR: siehe *loc. cit.*; * MS: m/e (%rel. Int.) = 392 (M⁺, 14), 223 (100), 208 (68), 193 (16), 169 (24).

3,3-Di-n-propyl-3H-benzo[g]indol-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (VII). Aus 5.7 g (50 mMol) Heptan-4-on und 4 g von I; Ausbeute: 2 g; Schmp. 102–103° (aus Petroläther); MS: m/e (%rel. Int.) = 420 (M⁺, 19), 252 (19), 251 (79), 223 (24), 222 (100), 193 (27), 169 (93).

3-Methyl-3-benzyl-3H-benzo[g]indol-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (VIII). Aus 6.7 g (50 mMol) Phenyl-aceton und 8 g (52 mMol) von I; Ausbeute: 4.9 g; Schmp. 190–191° (aus Äthylacetat). NMR: siehe *loc. cit.*; * MS: m/e (%rel. Int.) = 440 (M⁺, 1), 271 (100), 270 (24), 256 (26), 194 (45), 169 (69).

3-Äthyl-3-benzyl-3H-benzo[g]indol-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (IX). Aus 6 g 1-Phenyl-butan-2-on und 4 g (26 mMol) von I; Ausbeute: 0.9 g; Schmp. 108–109° (aus Petroläther/Benzol). NMR: siehe *loc. cit.*; * MS: m/e (%rel. Int.) = 454 (M⁺, 2), 285 (100), 270 (65), 169 (83), 140 (20).

3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexan-(1-spiro-3)-3H-benzo[g]indol-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (X). Aus 7.7 g 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon und 7 g von I; Ausbeute: 3.6 g; Schmp. 200–201° (aus Benzol); MS: m/e (%rel. Int.) = 460 (M⁺, 95), 445 (10), 403 (17), 363 (18), 356 (22), 318 (95), 290 (100), 181 (21), 180 (45), 154 (30), 127 (51).

Katalytische Hydrierung von X. Verbindung X (50 mg) werden in 10 ml Benzol/Äthanol (1:1) mit Platin/Wasserstoff hydriert. Anschliessend wird filtriert und eingedampft; Ausbeute: 40 mg 3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexan-(1-spiro-3)-benzo[g]indolin-2-(carbonsäure-1-naphthylamid) (XI); Schmp. 197–

* Siehe Fussnote*, s. 6666.

198° (farblose Kristalle aus Petroläther/Äthylacetat); MS: m/e (%rel. Int.) = 462 (M^+ , 34), 319 (25), 292 (100), 291 (26), 154 (43), 143 (35), 127 (20), 69 (22).

2-[Naphthyl-(1-imino)-4-methyl-3-isopropyl-penten-(3)-säure-(1-naphthylamid)] (XII). Aus 8 g 2,4-Dimethyl-pentan-3-on und 4 g von I; Ausbeute: 0.4 g; Schmp. 167–168° (farblose Kristalle aus Petroläther/Benzol); NMR: τ = 8.41 (s, CH_3 , Intensität 6), 3.95 (NH); Isopropyl: τ = 8.90 (d, J = 7 c/s, Int. 6), 7.27 (CH, J = 7 c/s, Int. 1); MS: m/e (%rel. Int.) = 420 (M^+ , 68), 405 (42), 377 (64), 250 (100), 168 (27), 127 (27).

2-[Naphthyl-(1-imino)-3,4-dimethyl-penten-(3)-säure-(1-naphthylamid)] (XIII). Aus 8 g 2-Methyl-butan-3-on und 4 g von I; Ausbeute: 1.8 g; Schmp. 149–150° (aus Petroläther); NMR: τ = 8.5 (s, CH_3 , Intensität 6), 8.32 (2, CH_3 , Int. 3); MS: m/e (%rel. Int.) = 392 (M^+ , 82), 377 (99), 222 (100), 168 (34), 127 (67).

2,4- d_2 -1-Naphthylisocyanid (II)* 1-Naphthylamin-Hydrochlorid (10 g; 56 mMol) werden 4 mal mit je 40 ml D_2O jeweils 20 Stunden gekocht. Anschliessend wird mit verdünnter wässriger KOH das Amin freigesetzt, mit Benzol extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Ausbeute: 9 g 2,4- d_2 -1-Naphthylamin. Letzteres wird mit 40 ml Ameisensäure-äthylester 20 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisieren 9 g 2,4- d_2 -1-Formylamino-naphthalin, das abfiltriert und mit wenig Benzol gewaschen wird.

Kalium (6.1 g; 156 mMol) werden unter Rühren zu 80 ml *t*-Butanol gegeben und bis zur völligen Lösung erwärmt. In die noch heisse Lösung werden 9 g 2,4- d_2 -1-Formylamino-naphthalin gegeben. Man kühlt mit Eis, tropft 5.3 g (34 mMol) $POCl_3$ zu und rührt noch 5 Min. bei 50–60°. Anschliessend gibt man ca. 5 g Trockeneis zu und giesst die Lösung in 500 ml Eiswasser. Das sich abscheidende Öl wird mit 30 ml Petroläther (Kp. 50–70°) aufgenommen und die wässrige Lösung noch 3 mal mit je 30 ml Petroläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und das zurückbleibende 2,4- d_2 -1-Naphthylisocyanid (II) destilliert; Kp._{0.01} 98–100°; Ausbeute: 3 g; d-Gehalt (massenspektrometrisch): d_2 75%, d_1 18%, d_0 7%.

5- d_1 -3,3-Cyclopentamethylen-3H-benzo[g]indol-2-carbonsäure-(2,4- d_2 -1-naphthylamid) (IV). Zu 2 g Cyclohexanon, 3 g 2,4- d_2 -1-Naphthylisocyanid (II) und 10 ml absolutem Äther tropft man unter Rühren bei 0° 3 ml BF_3 -Ätherat in 10 ml absol. Äther. Anschliessend wird wie oben aufgearbeitet und chromatographiert; Ausbeute: 1.8 g; Schmp. 177–178°; d-Gehalt (massenspektrometrisch): d_4 3%, d_3 65%, d_2 23%, d_1 8%.

1-Isocyan-2-methyl-naphthalin (XIV)

1-Amino-2-methyl-naphthalin⁸ (14 g) werden mit 50 ml Toluol und 10 ml Ameisensäure 3 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Beim Abkühlen kristallisieren 14 g 1-Formylamino-2-methyl-naphthalin; Schmp. 175–176° (aus Benzol/Toluol). Die Umsetzung zum Isocyanid XIV wird wie bei II durchgeführt. Beim Abdampfen des Petroläthers kristallisieren 7 g 1-Isocyan-2-methyl-naphthalin (XIV); Schmp. 55–56° (aus Petroläther).

1-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure-(2-methyl-naphthyl-(1)-amid) (XV)

(a) *Durch Passerini-Reaktion.*⁷ 2 g Cyclohexanon und 1 g 1-Isocyan-2-methyl-naphthalin (XIV) werden mit verdünnter H_2SO_4 (aus 8 ml H_2O + 1 ml konz. H_2SO_4) 1 Stunde bei 0° gerührt. Man nimmt mit 50 ml Äther auf, wäscht mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Anschliessend wird eingedampft, der Rückstand auf Ton abgepresst und aus Petroläther/Äthylacetat umkristallisiert; Schmp. 195–196°; Ausbeute: 0.4 g. IR (in KBr): 3450 (OH), 3340 (NH), 1660 und 1490 cm^{-1} (Amid I und II). Molekulargewicht: 283 (massenspektrometrisch). $C_{18}H_{21}O_2N$ (283.4) Ber.: C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94. Gef.: C, 76.24; H, 7.22; N, 4.89%.

(b) *Mit BF_3 -Ätherat.* 4 g Cyclohexanon und 2 g von XIV werden in 10 ml absolutem Äther wie oben mit 3 ml BF_3 -Ätherat umgesetzt und aufgearbeitet. Chromatographie an 180 g Kieselgel liefert nach einem öligen Vorlauf von 3 g nur 100 mg von XV; Schmp. 192–193°.

Danksagung—Ich danke Herrn Professor E. Müller, Universität Tübingen, für seine grosszügige Förderung, Fräulein U. Sautter für ihre fleissige Mitarbeit sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

* Die Synthese von 2,4- d_2 -1-Naphthylisocyanid ist bereits beschrieben.⁶ Die hier verwendete Methode erlaubt die Herstellung grösserer Mengen; der d-Gehalt ist allerdings geringer.

LITERATUR

- ¹ III. Mitteilung: B. Zeeh, *Chem. Ber.* **101**, 1753 (1968).
- ² B. Zeeh, *Angew. Chem.* **79**, 415 (1967); *Ibid.* (Internat. Edition) **6**, 453 (1967).
- ³ E. Müller und B. Zeeh, *Tetrahedron Letters* 3951 (1965); *Liebigs Ann.* **696**, 72 (1966); B. Zeeh und E. Müller, *Ibid.*, im Druck.
- ⁴ I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, *Angew. Chem.* **77**, 492 (1965); *Ibid.* (Internat. Edition) **4**, 472 (1965).
- ⁵ N. Kessler und B. Zeeh, *Tetrahedron* **24**, 6825 (1968).
- ⁶ B. Zeeh, *Organic Mass Spectrometry*, **1**, 315 (1968).
- ⁷ I. Hagedorn und U. Eholzer, *Chem. Ber.* **98**, 936 (1965).
- ⁸ R. Lesser, *Liebigs Ann.* **402**, 38 (1914).