

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 697–701 (1980)

Synthese von substituierten Indol-Derivaten, 2. Mitt.⁵⁾

Zur Reaktivität eines cyclischen Chinon-Halbaminals

Uwe Kuckländer* und Edoho J. Edoho

Institut für Pharmazie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 8. Oktober 1979

Das cyclische Chinon-Halbaminal **1** ergibt mit basischen Nucleophilen über ein Enol-Tautomer von **1** die Indol-2-methylen-Derivate **3**.

Synthesis of Substituted Indole Derivatives, II: The Reactivity of a Cyclic Quinonecarbinolamine

The cyclic quinonecarbinolamine **1** reacts with basic nucleophiles to yield the indolemethylene derivatives **3** via an enol tautomer of **1**.

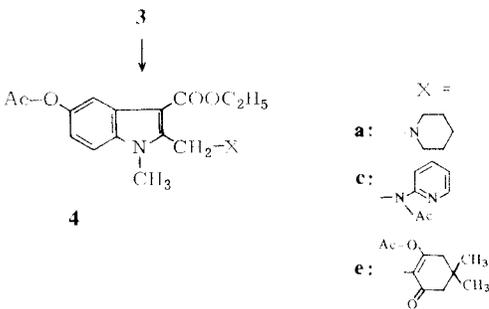
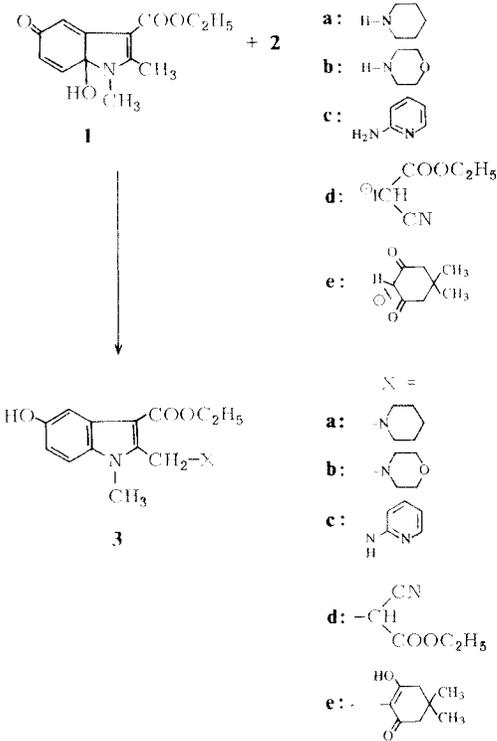
Das cyclische Chinon-Halbaminal **1** setzt sich mit den OH-aciden Carbonsäuren über das entsprechende Iminium-Salz zu Reaktionsprodukten um, die sich durch Angriff des Nucleophils in 4-Stellung gebildet haben¹⁾. Die OH-acide Enolform von 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen²⁾ und Enamine in Eisessig³⁾ reagieren analog. SH-acide Verbindungen⁴⁾⁵⁾⁶⁾ und unter neutralen Bedingungen auch Enamine⁷⁾ werden dagegen direkt in der 7-Stellung von **1** addiert. Bei der Umsetzung mit Säurehalogeniden wird die 6-Stellung angegriffen⁸⁾.

Die Anlagerung der Nucleophile **2a–e** verläuft wider Erwarten gänzlich anders, nämlich nicht unter Angriff am chinoiden System von **1**. Sie führt im Endeffekt zu einer Substitution an der Methylgruppe in 2-Stellung.

Die bei der Umsetzung von **1** mit Carbanionen von CH-aciden Verbindungen und basischen Aminen erhaltenen Verbindungen vom Typ **3** besitzen als Dimekarben-Analoga⁹⁾ pharmazeutisches Interesse. Ferner wird bei 2-Dialkylaminomethyl-indol-Derivaten eine bakterio-statische Wirksamkeit angegeben¹⁰⁾.

(s. Seite 698 oben).

Im Einzelnen wurden die Umsetzungen wie folgt vorgenommen: **3a** wurde durch Erhitzen von **1** mit Piperidin (**2a**) oder Piperidin-HCl in Dichlorethan oder Tetrahydrofuran hergestellt. Aus 2-Aminopyridin (**2c**) oder Morpholin (**2b**) konnte durch gelindes Erwärmen ohne Lösungsmittel **3c** oder **3b** erhalten werden. Dimedon wurde mit einer alkoholischen Alkoholat-Lösung in das Carbanion **2e** überführt und dann mit **1** in Alkohol zu **3e** umgesetzt. Die Umsetzung von **1** mit Cyanessigester zu **3d** gelang in Alkohol unter Zusatz von Diiso-propylethylamin. Die Verbindungen **3a**, **3c** und **3e** wurden zur Charakterisierung in die Acetyl-Derivate **4a**, **4c** und **4d** überführt.



Strukturaufklärung

Die unsubstituierte 5-Hydroxy-indol-Struktur **3** ergibt sich aus dem ABX-System der aromatischen Protonen H-4, H-6 und H-7 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum z. B. von **3a** (in Aceton- d_6): δ (ppm) = 7,60 d ($J = 2$ Hz), 6,85 dd ($J = 2$ und 8 Hz) und 7,30 dd ($J = 8$ Hz). Die Stellung des Substituenten an der

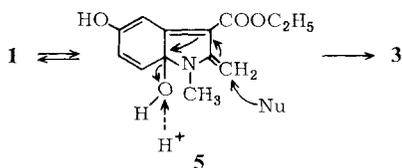
Methyl-Gruppe in 2-Stellung geht aus dem Fehlen eines Signals für die Methyl-Gruppe bei etwa 2,5 ppm und dem Auftreten einer Resonanz für eine Methylen-Gruppe hervor, z. B. bei **3a**: 4,10 s. Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum in Aceton- d_6 bestätigt das Fehlen der Methylgruppe in 2-Stellung am Ausbleiben eines Quartetts bei etwa 14,5 ppm. Stattdessen findet man z. B. bei **3a** ein Signal für die Methylen-Gruppe in 2-Stellung bei 54,9 ppm als Triplet ($J = 150$ Hz).

Die Struktur **3c** kann durch die Kopplung ($J = 6$ Hz) der Methylen-Protonen ($\delta = 5,05$ ppm d) in 2-Stellung mit dem NH-Proton, die bei Zugabe von D_2O wegfällt, belegt werden. Die Reaktion erfolgte demnach an der Amino-Gruppe in 2-Stellung und nicht am heterocyclischen Stickstoff des Pyridin-Ringes.

Die Enolform der Dimedon-Teilstruktur von **3e** kann durch das Auftreten von zwei austauschbaren Protonen im ^1H -NMR-Spektrum bei 5,20 und 10,70 ppm belegt werden. Diese Annahme wird durch die Bildung des Diacetyl-Derivates **4e** bei Umsetzung mit Acetanhydrid bestätigt. Die Entstehung eines Enolethers vom Dimedon sollte wegen der Ambidenz des Anions **2e** jedoch ebenfalls möglich sein. Eine Enolether-Struktur des Reaktionsproduktes **3e** kann aber u. a. aufgrund der chemischen Verschiebung der Methylen-Gruppe in 2-Stellung des Indols im ^1H -NMR-Spektrum bei 4,1 ppm und aufgrund des Fehlens eines Enolvinyln-Proton-Signals ausgeschlossen werden.

Reaktionsverlauf

Die Basizität der eingesetzten Nucleophile ermöglicht offenbar eine Tautomerisierung von **1** zu **5**. Die Struktur **5** kann als Enol-Form der zweifach vinylogenen Acetyl-Gruppe bei **1** aufgefaßt werden. Hierbei wird die Acidität der CH_3 -Gruppe durch den Ester-Rest in 3-Stellung verstärkt. Es folgt eine Anlagerung des Nucleophils an der Exo-methylen-Gruppe von **5** nach Art einer doppelt vinylogenen $\text{SN}_2^{(*)}$ -Reaktion (SN_2'') der halbaminalischen OH-Gruppe.



Der unerwartete und ungewöhnliche Reaktionsverlauf wird gestützt durch die Annahme eines ähnlichen Zwischenproduktes bei der Umsetzung von Tetrachlor-o-chinon mit β -Methylaminocrotonester durch *Ried* und *Weidemann*⁽¹⁾. Auch hier wurde ein nukleophiler Angriff an der Methyl-Gruppe in 2-Stellung beobachtet.

^{*)}Eine SN_1 -ähnliche Reaktion würde erfahrungsgemäß⁽¹³⁾ über das entsprechende Iminium-Salz zu einem Angriff des Nucleophils in der 4-Stellung führen.

Experimenteller Teil

5-Hydroxy-1-methyl-2-piperidinomethyl-indol-3-carbonsäureethylester (3a)

1,0 g (4 mmol) Carbinolamin **1** und 2 ml Piperidin werden in 100 ml Dichlorethan 3 h erhitzt; nach dem Erkalten filtriert man den Rückstand ab, das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand kristallisiert bei Zugabe von Toluol. Die Substanz wird kurz mit Wasser ausgekocht. Der unlösliche Rückstand ergibt **3a** und schmilzt bei 186°; Ausb. 700 mg (60 % d. Th.).

$C_{18}H_{24}N_2O_3$ (316,4) Ber.: C 68,3 H 7,65 N 8,9; Gef.: C 68,0 H 7,69 N 8,9 Mol.-Masse 316 (ms).
IR (KBr): 3290 (OH); 1660, 1620, 1520 u. 1480 cm^{-1} .

3a kann auch erhalten werden, wenn man **1** mit einer äquivalenten Menge Piperidin in wenig trockenem Tetrahydrofuran versetzt und bis zur Farbänderung erhitzt.

5-Acetoxy-1-methyl-2-piperidinomethyl-indol-3-carbonsäure-ethylester (4a)

Schmp.: 175° (Benzin/Isopropylalkohol).

$C_{20}H_{26}N_2O_4$ (358,4) Ber.: C 67,0 H 7,31 N 7,8; Gef.: C 67,0 H 7,06 N 7,7 Mol.-Masse 358 (ms).
IR (KBr): 1770, 1695 cm^{-1} .

5-Hydroxy-1-methyl-2-morpholinomethyl-indol-3-carbonsäureethylester (3b)

In 20 ml Morpholin werden 0,5 g (2 mmol) **1** gelöst. Nach 2 d entsteht eine Farbänderung. Das überschüssige Morpholin wird i. Feinvak. abgezogen. Den Rückstand nimmt man mit Aceton auf und gibt Wasser dazu. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Toluol umkristallisiert. Ausb.: 150 mg (24 % d. Th.). Schmp.: 165°, $C_{17}H_{22}N_2O_4$ (318,4) Ber.: C 64,1 H 6,97 N 8,8; Gef.: C 64,1 H 6,91 N 8,5 Mol.-Masse 318 (ms).

IR (KBr): 1665, 3300 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,70 d (J = 2 Hz) H-4; 6,85 dd (J = 2 und 8 Hz) H-6; 7,20 d (J = 8 Hz) H-7; 4,40 q (O-CH₂-C); 1,40 t (O-C-CH₃); 3,80 s (N-CH₃); 4,10 s (2-CH₂-); 5,80 s (OH); 2,55 m (H-2' und H-6'); 3,65 m (H-3' und H-4').

5-Hydroxy-1-methyl-2-[N-(2-pyridyl)-aminomethyl]-indol-3-carbonsäureethylester (3c)

1,0 g (4 mmol) **1** und 5,0 g 2-Aminopyridin werden unter Rückfluß kurz bis zum Schmelzen erhitzt. Nach der Abkühlung bildet sich eine feste Masse, die in wenig Ethanol gelöst wird. Man gibt Wasser dazu, extrahiert mit Chloroform und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Toluol gelöst, mit Petrolether zur Kristallisation gebracht und aus Benzin umkristallisiert. Ausb.: 416 mg (32 % d. Th.). Schmp.: 135°. $C_{18}H_{19}N_3O_3$ (325,4) Ber.: C 66,5 H 5,89 N 12,9; Gef.: C 66,0 H 5,76 N 12,2 Mol.-Masse 325 (ms).

IR (KBr): 1650, 3220, 3360 cm^{-1} . 1H -NMR (Aceton- d_6): 7,60 d (J = 2 Hz) H-4; 6,80 dd (J = 2 und 8 Hz) H-6; 7,30 (J = 8 Hz) H-7; 4,35 q (O-CH₂-C); 1,40 t (O-C-CH₃); 3,9 s (N-CH₃); 5,05 d (J = 6 Hz) 2-CH₂-; 8,10 s (OH); 6,0 (NH); 8,05 m; 7,40; 6,5 m (Pyridin H-3,4,5,6).

5-Acetoxy-1-methyl-2[N-(2-pyridyl)-N-acetyl-aminomethyl]-indol-3-carbonsäureethylester (4c)

Schmp.: 158° (Benzin/Ligroin). $C_{22}H_{23}N_3O_5$ (409,4) Ber.: C 64,5 H 5,66 N 10,3; Gef.: C 64,5 H 5,87 N 10,0 Mol.-Masse 409 (ms).

IR: 1765, 1690, 1665 cm^{-1} .

2-(1-Methyl-3-carbethoxy-5-hydroxy-indol-2-yl-methyl)-2-cyan-essigsäureethylester (3d)

Zu einer Mischung von 5 ml Cyanessigester und 5 ml Diisopropylethylamin in 150 ml absol. Alkohol gibt man 0,5 g (2 mmol) **1**. Die Mischung wird 2 h gerührt, dann kalt abgezogen. Der grüne, ölige Rückstand wird mit wenig Alkohol gelöst, mit Essigsäure/Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Benzol zur Kristallisation gebracht. Ausb.: 100 mg (15 % d. Th.). Schmp.: 184°. C₁₈H₂₀N₂O₅ (344,4) Ber.: C 62,8 H 5,85 N 8,1; Gef.: C 62,5 H 5,95 N 7,9 Mol.-Masse 344 (ms).

5-Hydroxy-1-methyl-2-(1'-oxo-5',5'-dimethyl-3'-hydroxy-2'-cyclohexen-2-yl-methyl)-indol-3-carbonsäureethylester (3e)

0,5 g (4 mmol) 5,5-Dimethyl-cyclohexan-dion-1,3 (Dimedon) und 0,41 g (6 mmol) Natriumethylat werden in 100 ml absol. Ethanol unter kräftigem Schütteln gelöst. Danach werden 1,0 g (4 mmol) **1** zugegeben und 15 min. erhitzt, bis eine klare braune Lösung entstanden ist. Das Reaktionsgemisch wird mit ca. 150 ml Wasser verdünnt, mit Eisessig vorsichtig angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen und im Eisschrank abgestellt. Der Niederschlag wird mehrmals aus Benzol/Petrolether und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 0,97 g (65 % d. Th.). Schmp.: 218° C₂₁H₂₅NO₅ (371,4) Gef. Mol.-Masse 371 (ms). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,45 d (J = 2 Hz) H-4; 6,80 dd (J = 2 und 8 Hz) H-6; 7,10 d (J = 8 Hz) H-7; 4,40 q (O-CH₂-C); 1,40 t (O-C-CH₃); 3,65 s (N-CH₃); 4,10 s (2-CH₂-); 5,20 s + 10,7 s (OH); 1,50 m (2 · CH₂); 0,95 s (2 · CH₃).

5-Acetoxy-1-methyl-2-(1'-oxo-5',5'-dimethyl-3'-acetoxy-2-Cyclohexen-2-yl-methyl)-indol-3-carbonsäureethylester (4e)

0,5 g (1,3 mmol) **3e** werden in Essigsäureanhydrid 1 h gekocht und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb.: 0,4 g (68 % d. Th.). Schmp.: 110°. C₂₅H₂₉NO₇ (455,5) Ber.: C 65,9 H 6,42 N 3,1; Gef.: C 65,7 H 6,51 N 2,9 Mol.-Masse 455 (ms).

IR: 1765, 1675, 1665 cm⁻¹.

Literatur

- 1 U. Kuckländer, *Tetrahedron* **31**, 1631 (1975).
- 2 U. Kuckländer und E. J. Edoho, unveröffentlicht.
- 3 U. Kuckländer, *Tetrahedron* **29**, 921 (1973).
- 4 U. Kuckländer, *Tetrahedron* **31**, 2289 (1975).
- 5 1. Mitt.: U. Kuckländer und E. J. Edoho, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 679 (1980).
- 6 U. Kuckländer und E. J. Edoho, *Chem. Ber.*, im Druck.
- 7 U. Kuckländer und E. J. Edoho, *Arch. Pharm. (Weinheim)* im Druck.
- 8 U. Kuckländer und E. J. Edoho, *Arch. Pharm. (Weinheim)* im Druck.
- 9 A. N. Grinev, T. Yu. Il'yuchenok und K. S. Shadurskii, *Khim. Farm. Zh.* **1**, 60 (1967); *Pharm. Chem. J. (USSR)* **1967**, 362. *Russ. Pat.:* USSR 200119 (1967); *C. A.* **68**, 431706 (1968); *Franz. Pat.:* *Fr. M.* **5**, 142 (1967); *C. A.* **72**, 66812 j (1970).
- 10 A. N. Grinev, A. A. Druzhinina, I. K. Sorokina, G. N. Pershin, T. S. Kukushkina und T. N. Sizova, *Khim. Farm. Zh.* **13**, 32 (1979).
- 11 W. Ried und P. Weidemann, *Chem. Ber.* **102**, 2684 (1969).

[Ph 186]