Untersuchungen zur 6-Hydroxyindol-Bildung bei der Nenitzescu-Reaktion, 3. Mitt. 1):

Synthese und oxidative Cyclisierung von 3-(4-Hydroxyphenyl)-4-amino-3-penten-2-onen

Uwe Kuckländer*, Ute Herweg-Wahl und Krystina Kuna**)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 16. November 1989

Es werden die 3-Phenyl-4-amino-3-penten-2-on-Derivate 8a-g aus dem Phenylaceton 5 über die 1,3-Diketone 6a,b dargestellt. Die oxidative Cyclisierung von 8b und 9a,b gelingt mit Pb(OAc)₄. Dadurch ist bewiesen, daß 4 bei der *Nenitzescu*-Reaktion durch Cyclisierung der intermediär gebildeten Chinolstufe 3 entstehen kann. Die Bildung eines intramolekularen CT-Komplexes als Ursache für die Entstehung von 4 aus 3 bzw. von 9a,b aus 7 wird diskutiert.

Investigations on the Formation of 6-Hydroxyindole in the *Nenitzescu* Reaction, III:

Synthesis and Oxidative Cyclisation of 3-(4-Hydroxyphenyl)-4-amino-3-penten-2-ones

3-Phenyl-4-amino-3-penten-2-ones 8a-g are synthesized from phenylacetone 5 and the 1,3-diketones 6a,b. Oxidative cyclisation of 8b to 9a,b is performed with Pb(OAc)₄. This proves that cyclization of quinol-intermediate 3 within the *Nenitzescu* reaction can yield 4. Formation of an intramolecular CT-complex leading to 4 from 3 and to 9a,b from 7 is discussed.

Wie wir vor fast 18 Jahren feststellten²⁾, verläuft die *Nenitzescu*-Reaktion in einigen Fällen bei Einsatz von *N*-Arylsubstituierten Enaminen 2 anomal unter Bildung der 6-Hydroxyindole 4 statt der üblichen 5-Hydroxyindole. Erst kürzlich konnten wir zeigen¹⁾³⁾, daß die Anlagerung von Enaminonen an p-Benzochinon bei der 6-Hydroxyindol-Bildung nicht über eine primäre Anlagerung des Enamin-Stickstoffs verläuft, wie das früher⁴⁾⁵⁾ angenommen wurde. Eine primäre Addition des Enaminon- β -C-Atoms an das Chinon-Carbonyl unter Bildung des Zwischenproduktes 3 lag daher nahe.

^{**)} Herrn Prof. Dr. F. Eiden zum 65. Geburtstag gewidmet.

Um das Cyclisierungsverhalten des potentiellen Zwischenproduktes 3 genauer untersuchen zu können, haben wir 4-Hydroxyphenyl-enamine 8b-f als mögliche Vorstufen der Strukturen 3 bzw. 7 auf folgendem Weg synthetisiert: Ausgehend von 4-Methoxyphenylaceton (5) gelang die Synthese des verzweigten Diketons 6b mit BF₃ und Acetanhydrid nach der Methode von *Hauser* ⁶⁾⁷⁾.

Das Produkt **6b** war bereits auf anderem Weg ⁸⁾ in geringerer Ausbeute dargestellt und als Diketon formuliert worden. Es liegt jedoch innerhalb der ¹H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze in CDCl₃ bzw. DMSO-D₆ in der chelatisierten Enol-Form vor. Die Signale für die Methyl-Gruppen im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) werden als Multiplett bei 1.91 ppm registriert, das der OH-Gruppe liegt bei 16.52 ppm.

Das Vorliegen der Z-Konfiguration in kristallinem Zustand wird durch jüngste⁹⁾ röntgenographische Untersuchungen des entsprechenden 4-Phenoxy-Derivates bestätigt. Es wurde entsprechend einer starken Wasserstoffbrücke ein sehr kurzer H-O-Abstand (1.42 Å) gemessen.

Die Ether-Spaltung von **6b** verlief mit BBr₃ erfolgreich zu **6a**, das ebenfalls cis-s-cis-konfiguriert ist (¹H-NMR in DMSO-D₆: 1.84 (CH₃), 16.73 (OH)). Die gewünschten Enamine **8a-g** konnten durch Kondensation von **6a,b** mit den entspr. Aminen dargestellt werden, lediglich bei längerer Reaktionszeit bildeten sich nach Art einer *Doebner-Miller-*Reaktion Chinolin-Derivate z.B. 2,4,6-Trimethyl-3-(4-hydroxyphenyl)-chinolin.

Auch die Enamine 8a-g bilden die chelatisierte cis-s-cis-Form, wie aus den ¹H-NMR-Daten (δ (ppm) = 1.59-¹³C-NMR-Daten 1.93/CH₃; 10.3-13.7/NH) und den hervorgeht. Die entspr. 3-Isopropyl-4-amino-3-penten-2-on-Derivate liegen dagegen überwiegend (80-95%) in der Ketimin-Form, der Enamin-Anteil z.T. E-konfiguriert¹⁰⁾ vor. Wir haben nun versucht, die Enamin-Struktur 8 oxidativ in das Chinolacetat 7 zu überführen, in der Hoffnung, daß die Cyclisierung zum 6-Hydroxyindol in einer nach Baldwin günstigen 11)12)13) 5-Exo-Trig-Reaktion schnell erfolgt, um so die Möglichkeit einer derartigen Ringschlußreaktion unter den Bedingungen der Nenitzescu-Reaktion zu beweisen. Als Reagenz bot sich Bleitetraacetat an, von dem bekannt¹⁴⁾ ist, daß es Phenole und phenolische Heterocyclen zu p-Chinolacetaten oxidieren kann.

Tatsächlich gelang uns diese Umsetzung zunächst in Gegenwart von Acetanhydrid. Wir erhielten bei der Behandlung von **8b** direkt das Indol **9a**, wie aus den spektroskopischen Untersuchungen hervorging, insbesondere aus dem 1 H-NMR-Spektrum (CDCl₃) mit den Signalen für die aromatischen Protonen des Indolringes: $\delta = 8.03$ (d; 4-H, J = 8.6 Hz), 6.75 (d; 7-H, J = 2.1 Hz), 7.00 (dd; 5-H, J = 2.1 und 8.6 Hz). Analog konnte **9b** dargestellt werden.

Aus der erfolgreichen Umsetzung von **8b** zu **9a,b** und den früheren Untersuchungen¹⁾³⁾ ergibt sich, daß Chinol-Derivate vom Typ 3 bzw. 7 als Zwischenstufe bei der Entstehung von 4 aus 1 und 2 anzusehen sind.

Bei der Untersuchung, ob das Verfahren mit akzeptabler Ausbeute allgemein anwendbar ist, ist es uns nicht gelungen, die N-Alkyl-Derivate 8d,e analog oxidativ zu cyclisieren. Da die entspr. N-Alkyl-indole 9d,c durch Nenitzsecu-

Reaktion aus 1 und 2 ebenfalls nicht darstellbar waren, schließen wir daraus, daß die N-Aryl-enamin-Struktur für die Cyclisierung von 3 bzw. 7 essentiell ist. Das Zwischenprodukt 3 zeigt im Modell (Abb. 1-3) eine energiearme Hverbrückte Konformation von 3, die auf eine intramolekulare CT-Wechselwirkung der beiden Ringe schließen läßt. Die Struktur (Abb. 2) ähnelt der von intermolekularen CT-Komplexen des p-Benzochinons, die durch Röntgenstrukturanalyse bekannt¹⁵⁾¹⁶⁾ sind. Im energieminimisierten Modell von 3a nähern sich Arylamin-N und C-3 des Cyclohexadienon-Rings bis auf 2.85 Å (vgl. Abb. 3).

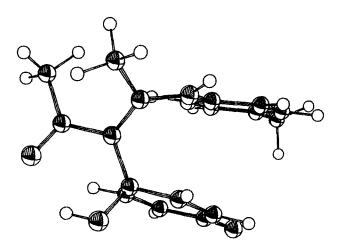


Abb. 1: Ortep-Plot von 3 (seitliche Ansicht)

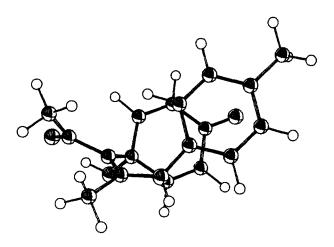


Abb. 2: Ortep-Plot von 3 (Sicht senkrecht zur Ringebene)

Die intramolekulare CT-Wechselwirkung bei 3 bzw. 7 sehen wir daher als Ursache für die Cyclisierung zum Indol 4 bzw. 9 an.

Bei der Oxidation des Enamins 8b mit Ag₂O in Acetonitril gelang die Isolierung einer dimeren Verbindung in nicht analysenreiner Form, der vermutlich aufgrund der 2D-¹H-¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen die Struktur 11 zukommt. Das Dimer 11 dürfte durch Anlagerung eines intakten phenolischen Enamins 8b an das intermediär gebildete Chinonmethid 10 entstanden sein.

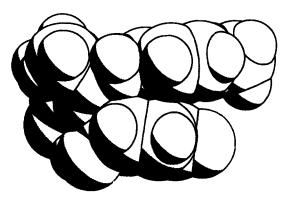


Abb. 3: Kalotten-Modell von 3 unter Berücksichtigung der van der Waals Radien (seitliche Sicht)

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. - Massenspektren (70 eV): Finnigan 3500. - NMR-Spektren: Varian CFT 20 (¹³C-NMR: 20 MHz, ¹H-NMR: 80 MHz), Varian VXR 300. - Temp. in *C.

3-(4-Methoxyphenyl)-2,4-pentandion (6b)

Eine Mischung von 16.4 g (0.1 mol) 4-Methoxyphenylaceton (5) und 20.4 g (0.2 mol) Acetanhydrid sowie 0.9 g p-Toluolsulfonsäure werden im Eisbad gerührt und mit 37.4 g (0.2 mol) BF₃-Essigsäure-Komplex versetzt. Das Gemisch wird 20 h gerührt und dann in eine Lösung von 32.8 g (0.4 mol) Natriumacetat in 300 ml Wasser gegeben. Nach 3 stdg. Kochen unter Rückfluß wird mit Ether extrahiert, die org. Phase mit NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen i. Vak wird der Rückstand im Kugelrohr (0.05 atm./115*) fraktioniert. Umkristallisation aus Isopropanol. Ausb. 56%. Schmp. 70* (Lit. 8): 66-67*). C₁₂H₁₄O₃ (206.2) Ber. C 69.9 H 6.84. Gef. C 70.0 H 7.09

3-(4-Hydroxyphenyl)-pentan-2,4-dion (6a)

10.3 g (48 mmol) **6b** werden in 250 ml CH_2Cl_2 gelöst und zu einer auf -50° gekühlten Lösung von 18.5 ml (0.20 mol) BBr₃ in 250 ml CH_2Cl_2 unter N_2 bei langsamem Rühren getropft. Nach etwa 2 h wird das Gemisch mit 1500 ml Wasser über Nach hydrolysiert. Die CH_2Cl_2 -Phase wird getrocknet und i. Vak. eingeengt, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 102°. Ausb. 96%. $C_{11}H_{12}O_3$ (192.1). Ber. C 68.7 H 6.29 Gef. C 68.7 H 6.24. - IR (KBr): 3270; 1610 cm⁻¹. - MS (60°): m/z (%) = 192 (100), 177 (45), 149 (97), 131 (62), 107 (31).

Darstellung der Z-[3-(4-Hydroxy- bzw. methoxy-phenyl)-(4-tolyl-, 4-methoxyphenyl-, benzyl- bzw. methyl-amino)-3-penten-2-one 8a-e,g

0.05 mol des 3-Aryl-pentan-2,4-dions 6a bzw. 6b wurden mit 0.053 mol des entspr. Amins (p-Anisidin, p-Toluidin, Benzylamin, Methylamin) und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Wasserabscheidung wird i. Vak. eingeengt, mit Wasser und Ether behandelt und die org. Phase i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand wird zur Kristallisation gebracht.

2,4,6-Trimethyl-3-(4-hydroxyphenyl)-chinolin

Wie bei der Darstellung von 8 beschrieben nach 16 stdg. Erhitzen. Schmp. 238* (Isopropanol). Ausb. 17%. $C_{18}H_{17}NO$ (263.3), Ber. C 82.1 H 6.50 N 5.3 Gef. C 81.3 H 6.54 N 5.3. - IR (KBr): 3380; 1600 cm⁻¹. - MS (150*): m/z (%) = 263 (100), 248 (50), 218 (19), 208 (18), 189 (18), 178 (31), 165 (25), 152 (27). - 1 H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 2.37 (s; CH₃), 2.39 (s; CH₃), 2.55 (s; CH₃), 6.89 (mc; 4 arom. H, AA'BB'), 7.55 (dd; 7-H, J = 2.2 und 8.9 Hz), 7.91-7.81 (m; 2 arom. H).

Tab. 1: Physikalische Eigenschaften, Ausbeuten, Elementaranalysen und MS

Nr.	Schmp.	Ausb.	Ber.	С	H	N	Bruttof.	MS/M+
	°C	%	Gef.	С	H	N	(MG)	rel.I.(%)
 8a	69	61		77.25	7.17	4.74	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	295
02	Tol.	OI.		76.92	7.25	4.58	(295.4)	(20)
8b	154	69		76.83	6.82	4.98	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	281
	Ether			77.14	6.83	4.86	(281.4)	(45)
8c	99	17		72.70	6.44	4.71	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	297
	Ether			72.60	6.65	4.50	(297.4)	(9)
8d	174	41		76.83	6.81	4.98	$C_{18}H_{19}NO_2$	281
	Tol.			76.81	6.89	4.90	(281.4)	(10)
8e	252	37		70.22	7.37	6.82	$C_{12}H_{15}NO_2$	205
	Ethanol			69.96	7.51	6.64	(205.3)	(100)
8f*	163	5		69.09	6.85	7.32	$C_{11}H_{13}NO_2$	191
	Cycloh.			68.65	6.72	7.43	(191.2)	(86)
8g	125	53		71.20	7.81	6.39	$C_{13}H_{17}NO_2$	219
	Petrole.			70.78	7.51	6.47	(219.3)	(100)

^{*} in Ethanol dargestellt

Tab. 2: ¹³C-NMR-spektorskopische Daten δ (ppm) und Multiplizitäten

C-Atom	M	8a	8e	8b
1	q	17.95	16.17	17.94
2	s	194.76	192.51	195,51
3	\$	110.08	107.98	110.38
4	s	159.11*	163.28	159.01+
5	q	28.96	28.62	28.95
6	s	132.12+	131.37	130.41
7	d	129.66	132.85	129.64
8	d	113.91	115.19	115.36
9	s	157.93*	155.72	156.01+
10	đ	113.91	115.19	115.36
11	d	129.66	132.85	129.64
12	s	135.99+	-	136.04
13	d	124.51	-	124.45
14	d	132.76	-	132.62
15	s	134.64	•	134.55
16	đ	132.76	-	132.62
17	d	124.51	•	124.45
18	q	20.39	29.36	20.38
19	q	51.23	_	-

Bezifferung 8a und 8b : s. Strukturformel. Bei 8e entspricht C-18 dem N-CH₃-Atom.

^{*/+:} Zuordnungen können vertauscht werden.

Dimeres Oxidationsprodukt 11

0.5 g (18 mmol) **8b** werden in 100 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 1.67 g (72 mmol) Ag₂O 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird über eine Kieselgel 60 Lobar-Fertigsäule (Merck) chromatographiert (Acetonitril/Chloroform 1/2). Nach Einengen der Hauptfraktion und Umkristallisation aus Cyclohexan erhielten wir **11**. Zers. ab 130°. Ausb. 12%. - IR (KBr): 3380; 1720; 1655; 1590 cm⁻¹. - Feldionendesorption: m/z = 560 (M⁺). - MS (180°): m/z (%) = 281 (71), 279 (39), 266 (35), 264 (47), 238 (14), 223 (16), 176 (12), 132 (31), 107 (100). - 1 H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1.72 (s; CH₃), 1.77 (s; CH₃), 1.90 (s; CH₃), 2.25 (s; CH₃), 2.29 (s; CH₃), 2.33 (s; CH₃), 6.53 (d; 2H, J = 8.5 Hz), 7.16-6.88 (m; 12H), 7.50 (d; 2H, J = 8.5 Hz), 13.51 (s; NH). - 13 C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.1 q. 18.5 q. 20.8 q. 20.9 q. 27.1 q. 28.8 q. 93.3 s, 110.1 s. 118.7 d, 115.2 d, 129.6 d, 129.7 d, 125.3 d, 125.8 d, 132.6 d, 132.9 d, 135.9 s, 135.8 s, 133.3 s, 133.1 s, 133.6 s, 147.0 s, 156.7 s, 154.7 s, 161.5 s, 169.9 s, 196.1 s, 204.1 s.

6-Acetoxy-3-acetyl-2-methyl-1-(p-tolyl)-indol (9a)

1.0 g (3.6 mmol) **8b** wird in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1.7 g (3.83 mmol) Pb(OAc)₄ und 30 ml Acetanhydrid 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegossen, mit NaHCO₃ auf pH = 5 gebracht und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abziehen i. Vak. erhält man nach Auskochen mit Petrolether 60/80, Abziehen und Zugabe von Ether farblose Kristalle (60 mg). Schmp. 155°C. - $C_{20}H_{19}NO_3$ (321.4). Ber. C 74.7 H 5.96 N 4.4 Gef. C 74.7 H 6.08 N 4.4. - MS (120°): m/z (%) = 321 (40), 279 (80), 264 (100), 149 (80). - IR (KBr): 1630; 1760 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.25 (s; CH₃), 2.47 (s; CH₃), 2.55 (s; CH₃), 2.69 (s; CH₃), 7.2 und 7.4 (AA'BB'-System, J_{AB} = 8.5 Hz, 4H), 6.75 (d; 7-H, J = 2.1 Hz), 7.00 (dd; 5-H, J = 2.1 und 8.6 Hz), 8.03 (d; 4-H, J = 8.6 Hz)

6-Hydroxy-3-acetyl-2-methyl-1-(p-tolyl)-indol (9b)

0.5 g (1.8 mmoł) 8b werden bei -10° in 20 ml CHCl₃ unter Rühren mit einer Lösung von 1.0 g (2.25 mmol) Pb(OAc)₄ in 20 ml CHCl₃ sehr langsam versetzt und 5 h bei -10° gehalten. Nach 12 h bei R.T. wird vom

anorganischen Niederschlag abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingeengt und das bei Behandlung mit Ether erhaltene Rohprodukt (0.29 g, Schmp. = 190°, Ausb. 58%) sc mit CHCl₃/CH₂Cl₂/Essigester (85/10/5) gereinigt: 0.08 g (16%) **9b** vom Schmp. 226°. - $C_{18}H_{17}NO_2$ (279.3) Ber. C 77.4 H 6.13 N 5.0 Gef. C 77.5 H 5.97 N 5.1. - IR (KBr): 1610; 3380 cm⁻¹. - MS (180°): m/z (rel.I.) = 279 (M⁺⁻, 40), 264 (100). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.44 (s; 2x CH₃), 2.55 (s; CH₃), 6.30 (d; J = 2.2 Hz, 7-H), 6.71 (dd; J = 2.2 und 8.6 Hz, 5-H), 7.87 (d; J = 8.6 Hz, 4-H), 7.32 und 7.41 (AA'BB'-System, J_{AB} = 8.3 Hz, 4 aromat. H), 9.10 (s; OH).

Literatur

- 2. Mitt.: U. Kuckländer, P. Ulmer und G. Zerta, Chem. Ber, 122, 1493 (1989).
- 2 F. Eiden und U. Kuckländer, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 7 (1971).
- Mitt.: U. Kuckländer, P. Ulmer, K. Kuna und H. Töberich, Chem. Ber. 122, 209 (1989).
- 4 U. Kuckländer und W. Hühnermann, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 515 (1979).
- 5 T.F. Spande in W.J. Houlihan, Indoles, Part II, The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger, E.C. Taylor, Eds.), S. 46. John Wiley & Sons, New York 1979.
- 6 J.T. Adams und C.R. Hauser, J. Amer. Chem. Soc. 67, 284 (1945).
- 7 C.-L. Mao, F.C. Frostick jr., E.H. Man, R.M. Manyik, R.L. Wells und C.R. Hauser, J. Org. Chem. 34, 1425 (1969).
- 8 J.F. Pinhey und B.A. Rowe, Austr. J. Chem. 32, 1561 (1979).
- J. Emsley, L.Y.Y. Ma, P.A. Bates, M. Motevalli und M.B. Hursthouse, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II, 1989, 527.
- S.I. Yakimovich, I.V. Zerova, V.A. Krustalev und V.S. Yushina, Zh. Org. Khim. 12, 1159 (1169 engl.) (1976); C.A. 85, 142421 (1976).
- 11 J.E. Baldwin, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1976, 734.
- 12 J.E. Baldwin, ibid. 1976, 736.
- 13 J.E. Baldwin, R.C. Thomas, L.J. Krus und L. Silbermann, J. Org. Chem. 42, 3846 (1977).
- 14 B. Umezawa, O. Hoshino, Y. Terayama, K. Oyama, Y. Yamanasi. T. Inoue und T. Toshioka, Chem. Pharm. Bull. 19, 2138 (1971).
- 15 G.G. Shipley und S.C. Wallwork, Acta Cryst. 22, 585 (1967).
- H. Matsuda, K. Osaki und J. Nitta, Bull. Chem. Soc. Jpn. 31, 611 (1958). [Ph790]