

Die Kondensation von Rhodanin und -derivaten mit einigen Indol-Aldehyden

Von

Frederick James Allan* und **George Graham Allan****

Aus dem Dept. of Chemistry, Paisley Technical College, Paisley, Scotland

(Eingegangen am 4. März 1963)

Die Kondensation von Rhodanin und seinen 3-Äthyl-, Allyl-, Carboxymethyl- und Phenylderivaten mit Indol-3-aldehyd und 5-Bromindol-3-aldehyd wurde in saurem Medium untersucht und die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Aldehyde bei dieser Reaktion miteinander verglichen und diskutiert. Zehn in dieser Weise dargestellte Indolmethylenrhodanine sollen auf ihre fungiciden und antibakteriellen Eigenschaften geprüft werden.

Die Kondensation des Rhodanins I oder eines in der 3-Stellung substituierten Derivates mit funktionellen Carbonylgruppen liefert eine Verbindungsklasse, die fungitoxicologisches Interesse besitzt¹. Bei geeigneter Wahl der Ausgangsverbindungen ist sie durch einfache strukturelle Änderungen derselben leicht zugänglich²⁻⁶. Besonders *Brown* und Mitarbeiter⁷ haben eine mannigfaltige Auswahl der in 3-Stellung

* An den Zuschriften zu richten sind.

** Gegenwärtige Anschrift: Pioneering Research Dept., Weyerhaeuser Co., 3400 13th. Ave. S. W., Seattle 4 (Wn.), USA.

¹ *G. G. Allan, D. MacLean und G. T. Newbold*, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 5053.

² *F. J. Allan und G. G. Allan*, Bull. soc. chim. Belge, zum Druck vorgelegt.

³ *F. J. Allan und G. G. Allan*, Rec. trav. chim. Pays-bas **82**, im Druck (1963).

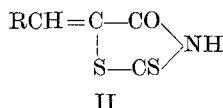
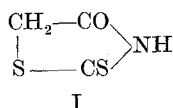
⁴ *F. J. Allan, G. G. Allan, G. Crank und J. Jack*, Rec. trav. chim. Pays-bas, **79**, 257 (1960).

⁵ *F. J. Allan, G. G. Allan und C. McNeil*, Nature [London] **184**, 1637 (1959).

⁶ *F. J. Allan und G. G. Allan*, Rec. trav. chim. Pays-bas, **78**, 67 (1959).

⁷ *F. C. Brown, C. K. Bradsher, E. C. Morgan, M. Tetenbaum und P. Wilder*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 384 (1956).

substituierten Rhodanine beschrieben. Eine Arbeit über die Auswirkung von Änderungen in der Struktur der Carbonylhälfte auf die fäulnisverhindernde Wirkung^{8, 9} des Kondensationsproduktes (II) gegenüber Baumwolle ist ein Teil einer in dieser Abteilung im Gange befindlichen Untersuchung, die sich mit der Entwicklung wachstumshemmender Stoffe^{10, 11} beschäftigt.



Wir haben die Beobachtung weiter verfolgt, daß die fäulnisverhindernde Wirkung von Verbindungen des Typs II merkbar ansteigt, wenn die Carbonylhälfte (R) von einem heterocyclischen Aldehyd der Furan- oder der Thiophenreihe¹² abstammt. Die Kondensation des Rhodanins mit Aldehyden, die das Pyridin-^{13–15}, Chinolin-^{13, 15}, sym. Triazin-¹⁶, Pyrazolon-¹⁷ oder Isoxazolsystem¹⁸ enthalten, haben wir schon früher untersucht. Wir möchten nun die Synthese von ähnlichen Kondensationsprodukten (III) mitteilen, die sich vom Rhodania und seinen 3-Äthyl-, Allyl-, Carboxymethyl-* und Phenylabkömmlingen ableiten lassen und die das Indolringsystem enthalten.

Diese Verbindungen, die noch auf ihre wachstumshemmenden und antibakteriellen Eigenschaften** geprüft werden sollen, waren besonders deshalb von Interesse, weil die verwandten Thiosemicarbazone des Indol-3-aldehyds und des β -Isatins neben einer erheblichen bakterio-statischen und Antivirus-Aktivität auch noch die Tuberkulose bei Mäusen

* Besonderen Dank schulden wir Herrn Dr. *Nederlof*, Organisches Chemikalien-Service, Soest, Holland, für die freundl. Überlassung von 3-Carboxymethylrhodanin.

** Einzelheiten werden später veröffentlicht.

⁸ *F. J. Allan, G. G. Allan und G. Crank, J. Appl. Chem.* **11**, 68 (1961).

⁹ *F. J. Allan, G. G. Allan, G. Crank und J. B. Thomson, J. Appl. Chem.* **12**, 46 (1962).

¹⁰ *F. J. Allan und G. G. Allan, J. Org. Chem.* **23**, 639 (1958).

¹¹ *F. J. Allan und G. G. Allan, Rec. trav. chim. Pays-bas* **80**, 1254 (1961).

¹² *F. C. Brown, C. K. Bradsher, S. M. Bond und R. J. Grantham, Ind. Engng. Chem.* **46**, 1508 (1954).

¹³ *F. J. Allan, G. G. Allan und J. B. Thomson, J. Org. Chem.* **23**, 112 (1958).

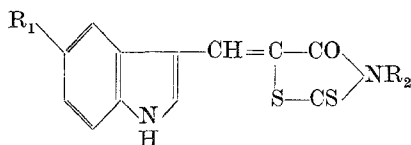
¹⁴ *F. J. Allan, G. G. Allan und J. B. Thomson, Canad. J. Chem.* **36**, 1579 (1958).

¹⁵ *F. J. Allan, G. G. Allan und J. B. Thomson, Rec. trav. chim. Pays-bas* **80**, 403 (1961).

¹⁶ *F. J. Allan und G. G. Allan, Rec. trav. chim. Pays-bas* **78**, 375 (1959).

¹⁷ *F. J. Allan und G. G. Allan, Canad. J. Chem.* **39**, 1397 (1961).

¹⁸ *F. J. Allan und G. G. Allan, Einzelheiten werden später veröffentlicht.*



III

- a: $R_1 = H$; $R_2 = H$
 b: $R_1 = H$; $R_2 = C_2H_5$
 c: $R_1 = H$; $R_2 = CH_2CH=CH_2$
 d: $R_1 = H$; $R_2 = CH_2COOH$
 e: $R_1 = H$; $R_2 = C_6H_5$

- f: $R_1 = Br$; $R_2 = H$
 g: $R_1 = Br$; $R_2 = C_2H_5$
 h: $R_1 = Br$; $R_2 = CH_2CH=CH_2$
 i: $R_1 = Br$; $R_2 = CH_2COOH$
 j: $R_1 = Br$; $R_2 = C_6H_5$

verhindern sowie insektizide Wirkungen aufweisen¹⁹⁻²³. Die gesamte Klasse dieser Verbindungen dürfte wohl auch botanisches Interesse besitzen wegen ihrer Verwandtschaft zu den Pflanzenwachstumshormonen der Indolreihe. Man darf nämlich erwarten, daß die Hydrolyse¹ der Indol-Rhodanin-Verbindungen unter phytoologischen Bedingungen zu einem Thioketoanalogen der Indolbrenztraubensäure und damit über einen oxydativen Mechanismus zur Indolbrenztraubensäure selbst führt, die wiederum ein bekanntes Zwischenglied in der Biogenese der Indol-essigsäure ist²⁴. Die Kondensation der Indolaldehyde mit Thiothiazolidinen ging in Essigsäure als Lösungsmittel in Gegenwart von Kalium- oder Natriumacetat leicht und glatt vonstatten. Faßt man nämlich die Indolaldehyde als α,β -Dialkylpyrrolaldehyde auf¹⁵, so überrascht das etwas, denn der 2-Pyrrolaldehyd, dessen mesomere Struktur (IV)²⁵ mit der des 3-Indolaldehyds (V)²⁶ vergleichbar ist, zeigt keine der üblichen Aldehyd-Reaktionen^{27, 28}.

Im Gegensatz zu den Kondensationsprodukten (II), die sich vom einfachen unsubstituierten Furan und Thiophen ableiten und bei denen die fungistatische Aktivität durch die Einführung von Halogenen nicht erhöht wird¹², sind die Halogenderivate der aromatischen Aldehyde oft-

¹⁹ L. E. Weller, H. M. Sell und R. Y. Gottshall, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1959 (1954).

²⁰ F. P. Doyle, W. Ferrier, D. O. Holland, M. D. Mehta und J. H. C. Nayler, J. Chem. Soc. [London] **1956**, 2853.

²¹ D. J. Bauer und P. W. Sadler, Nature [London] **190**, 1167 (1961).

²² R. Behnisch, F. Mietsch und H. Schmidt (für Schenley Industries, Inc.) U. S. Pat. 2775593, Dez. 1956.

²³ F. W. Sheffield, D. J. Bauer und S. M. Stephenson, Brit. J. Exper. Pathol. **41**, 638 (1960).

²⁴ B. B. Stowe, Fortschr. Chemie organ. Naturstoffe **17**, Wien, Springer Verlag, 1959, (a) 270; (b) 264.

²⁵ W. Herz und J. Brasch, J. Org. Chem. **23**, 1513 (1958).

²⁶ J. Thesing, Ber. dtsh. chem. Ges. **87**, 507 (1954).

²⁷ B. Oddo, Pyrrole et Composés Pyrroliques, Traité de Chimie Organique, Masson & Cie., Paris, Band 19, 1942.

²⁸ H. Fischer und H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Akad. Verlagsges., Leipzig, Band 1, 150 (1934).

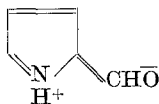
Verbindung*	Struktur	Kristallform**	Schmp., ° C (Korr.)
5-(3'-Indolylmethylen)-rhodanin***	III a	orange-braune Prismen ^f	307—309° (Zers.)
3-Äthyl-5-(3'-indolylmethylen)-rhodanin	III b	lange nadelförmige orange Kristalle ^a	253—255°
3-Allyl-5-(3'-indolylmethylen)-rhodanin	III c	orange Platten ^a	220—222°
3-Carboxymethyl-5-(3'-indolylmethylen)-rhodanin	III d	orange Plättchen ^c	191—192° (Zers.)
3-Phenyl-5-(3'-indolylmethylen)-rhodanin	III e	dünne orange Nadeln ^b	287—289°
5-[3'-(5'-bromindolyl)-methylen]-rhodanin	III f	rote Plättchen ^d	330—332° (Zers.)
3-Äthyl-5-[3'-(5'-bromindolyl)-methylen]-rhodanin	III g	orange-braune Nadeln ^c	253—254°
3-Allyl-5-[3'-(5'-bromindolyl)-methylen]-rhodanin	III h	kleine orange-gelbe Prismen ^e	176—178°
3-Carboxymethyl-5-[3'-(5'-bromindolyl)-methylen]-rhodanin	III i	dünne gelbe Nadeln ^e	188—191°
3-Phenyl-5-[3'-(5'-bromindolyl)-methylen]-rhodanin	III j	dünne gelbe Nadeln ^e	186—187°

* Die 10 in dieser Tab. enthaltenen Verbindungen wurden alle nach der gleichen Methode dargestellt; die Ansätze lagen zwischen 1 und 30 mMol. Alle in der Tabelle enthaltenen Verbindungen gaben bei der Analyse C- und H-Werte, welche innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten übereinstimmten. In der Mehrzahl der Fälle wurde auch die N-Bestimmung durchgeführt und als richtig befunden.

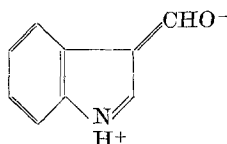
** Zum Umkristallisieren benutztes Lösungsmittel; ^a Dimethylformamid—Benzol—Methanol; ^b Dimethylformamid—Benzol—Äthanol; ^c verd. Essigsäure; ^d Dimethylformamid—Äthanol; ^e Essigsäure; ^f verd. Dimethylformamid.

*** R. New, Ber. dtsch. chem. Ges. **90**, 2638 (1957), gibt für diese Verbindung den Schmp. 286—287° an; sie wurde in 76% Ausb. bei der Kondensation von 3-Indolaldehyd mit Rhodanin in Pyridin als Lösungsmittel erhalten.

mals aktiver als die der unsubstituierten Stammsubstanzen²⁹. In der Absicht, diese gegensätzlichen Effekte zu untersuchen, wurde der 5-Bromindol-3-aldehyd³⁰ mit verschiedenen Rhodaninen umgesetzt. Dabei



IV



V

²⁹ F. C. Brown, C. K. Bradsher und S. M. Bond, Ind. Engng. Chem. **45**, 1030 (1953).

³⁰ G. Cavallini, F. Ravenna und I. Grasso, Il Farmaco [Pavia] Ed. sci. **13**, 113 (1958).

elle I

Formel	Mol.-Gew.	Kohlenstoff %		Wasserstoff %		Stickstoff %	
		Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
$C_{12}H_8N_2OS_2$	260,34	55,37	55,65	3,1	3,34	10,76	10,63
$C_{14}H_{12}N_2OS_2$	288,38	58,30	58,53	4,20	4,11	9,72	9,92
$C_{15}H_{12}N_2OS_2$	308,39	59,97	60,17	4,02	4,34	9,32	9,14
$C_{14}H_{10}N_2O_3S_2$	318,39	52,80	52,78	3,17	3,33	—	—
$C_{18}H_{12}N_2OS_2$	336,42	64,27	64,65	3,6	3,9	8,3	8,7
$C_{12}H_7N_2OS_2Br$	339,25	42,47	42,52	2,08	2,35	—	—
$C_{14}H_{11}N_2OS_2Br$	367,30	45,77	45,53	3,02	3,28	7,63	8,0
$C_{15}H_{11}N_2OS_2Br$	379,31	47,50	47,27	2,92	3,14	—	—
$C_{14}H_9N_2O_3S_2Br$	397,28	42,33	42,18	2,28	2,35	—	—
$C_{18}H_{11}N_2OS_2Br$	415,34	46,19	46,01	2,67	2,73	6,74	7,01

erhielten wir die Verbindungen (III f) bis (III j), die wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft mit den Hormonen der 5-Hydroxyindolderivate besonderes Interesse verdienen^{24 b}. Wie die Ausbeuten in Tab. 1 zeigen, ist die Reaktionsfähigkeit der Brom-indolaldehyde beträchtlich geringer als die der unsubstituierten Indolaldehyde. Dies läßt sich indessen durch den Einfluß des Bromsubstituenten erklären, der Elektronen vom Stickstoff abzieht und ihm somit eine positive Ladung erteilt, was durch den Beitrag der in (V) dargestellten kanonischen Form zum Ausdruck gelangt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Darstellungsmethode der Kondensations-Verbindungen

Die Kondensationsprodukte wurden dargestellt, indem molare Mengen der Aldehyde und Rhodanine in Essigsäure unter Zusatz von Natrium- oder Kalium-acetat (5 Gew.-Proz.) 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt wurden. Die auskristallisierten Produkte wurden von dem abgekühlten Reaktionsgemisch in bereits sehr reinem Zustande abgetrennt und in der in der Tabelle angegebenen Weise umkristallisiert.