

Erhard Röder und Udo Franke*

1,2-Cyclisierungsreaktionen an Indolderivaten, 5. Mitt.

Synthese von 3H-Pyrrolo[1,2-a]indol-3-onen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 14. März 1975)

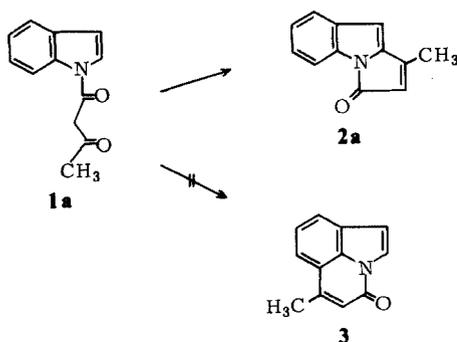
Die Umsetzung verschiedener 3-substituierter Indole mit Diketen führt zu den 1-Acetoacetyl-indolen **1b–f**. Diese und 1-Acetoacetyl-indol (**1a**) lassen sich mit Polyphosphorsäure (PPS) zu den 3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-onen **2a–f** cyclisieren.

Synthesis of 3H-Pyrrolo[1,2-a]indole-3-ones

The reaction of some 3-substituted indoles with diketene leads to the 1-acetoacetyl-indoles **1b–f**. These and 1-acetoacetyl-indole (**1a**) cyclize with polyphosphoric acid (PPA), forming the 3H-pyrrolo[1,2-a]indole-3-ones **2a–f**.

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Darstellung von Pyrrolo-[1,2-a]indolen^{1–4}.

Als Ausgangspunkt einer weiteren Synthese derartiger tricyclischer Verbindungen wählten wir das durch Umsetzung von Indol mit Diketen zugängliche 1-Acetoacetyl-indol (**1a**)⁵, das sich zum 1-Methyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (**2a**) cyclisieren lassen sollte.



* Auszug aus der Dissertation U. Franke, Bonn 1974.

1 E. Röder, Arch. Pharmaz. 305, 96 (1972).

2 E. Röder, Arch. Pharmaz. 305, 117 (1972).

3 E. Röder u. P. Hoechst, Arch. Pharmaz. 308, 775 (1975).

4 P. Hoechst und E. Röder, Arch. Pharmaz. 308, 779 (1975).

5 J. Bergmann, Acta Chem. Scand. 22, 1063 (1968).

Die Position 2 des Indols besitzt gegenüber elektrophilen Reagentien eine höhere Reaktionsfähigkeit als die Position 7. Eine 1,7-Cyclisierung von **1a** zum Pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-on erscheint daher unwahrscheinlich.

Für die nach einem elektrophilen Substitutionsmechanismus am Aromaten ablaufende Cyclodehydratisierung kommen als Katalysatoren Protonen- oder Lewis-Säuren in Betracht.

Bedingt durch die Säureempfindlichkeit der Indole – die Protonierung findet am C-3 statt – und die leichte Abspaltbarkeit des Acetoacetylrestes sowohl im sauren als auch im basischen Milieu, bereitet die sauer katalysierte Cyclisierung Schwierigkeiten.

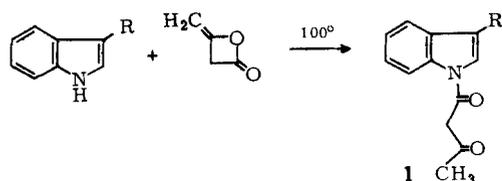
Von zahlreichen in die Cyclisierungsreaktion eingesetzten Katalysatoren wie konz. H_2SO_4 , $AlCl_3$, P_2O_5 , PPS, $ZnCl_2$, $SnCl_4$ und BF_3 -Ätherat erweist sich nur Polyphosphorsäure als geeignet. **1a** wird mit PPS einige Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes erhält man **2a** als gelbe kristalline Substanz.

Die im IR-Spektrum von **2a** bei 1720 cm^{-1} auftretende Carbonylabsorption spricht für ein 5-Ringlactam, dessen N-Atom sich in einem verbrückten System befindet.

In Übereinstimmung mit der geforderten Struktur zeigt das 1H -NMR-Spektrum bei $\delta = 6,4$ ppm ein Singulett, das dem Proton am C-9 von **2a** zuzuordnen ist.

Da 3-alkylierte Indole eine geringere Basizität als Indol besitzen – die Position 3 wird im Vergleich zum Indol weniger stark protoniert – weisen diese im sauren Milieu eine größere Stabilität auf. 3-substituierte 1-Acetoacetyl-indole müßten sich folglich in besseren Ausbeuten als 1-Acetoacetyl-indol zu den entsprechenden Pyrrolo[1,2-a]indolen cyclisieren lassen.

Die Darstellung der 3-substituierten 1-Acetoacetyl-indole erfolgt analog der Synthese des 1-Acetoacetyl-indols nach *Harley-Mason*⁶⁾ durch Erhitzen der Indole mit Diketen auf 100° . In einigen Fällen ist es von Vorteil, die Reaktion in Acetanhydrid als Lösungsmittel durchzuführen.



Die in die Acetoacetylierungsreaktion eingesetzten 3-substituierten Indole erweisen sich als bedeutend reaktionsträger als Indol. Um eine annähernd quantitative Umsetzung der Indole zu erreichen, ist mehrstündiges Erhitzen der Verbindungen mit Dike-

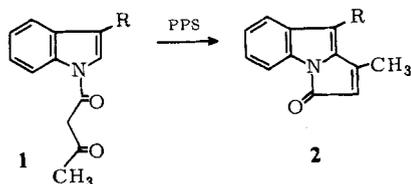
6 J. Harley-Mason, J. Chem. Ind. (London) 1951, 886.

l	R	Enolform %*
b	-CH ₃	70
c	-CH ₂ - 	65
d	 -	82
e	-CH ₂ -CN	50
f	-(CH ₂) ₂ - 	27

ten auf 100° notwendig. Die bei höherer Temperatur leicht eintretende durch polare Substanzen katalysierte Dimerisierung des Diketens zu Dehydracetsäure macht sich bei der Acetoacetylierung substituerter Indole störend bemerkbar. Die während der Reaktion entstehenden Polymere und die Dehydracetsäure erschweren die Isolierung der 1-Acetoacetylindole, die obendrein in den meisten Fällen schlechte Kristallisationseigenschaften und niedrige Schmelzpunkte besitzen und deshalb teilweise säulenchromatographisch gereinigt werden müssen. Hierbei ist bemerkenswert, daß nur die Verbindungen 1b–1f enolisieren. Der Enolisierungsgrad ist NMR-spektroskopisch in CDCl₃ (0,2 mol Lsg.) bei 36° bestimmt.

Die IR-Spektren weisen infolge Chelatisierung der Acetoacetylindole keine OH-Valenzschwingung auf.

Die Cyclisierung der 3-substituierten 1-Acetoacetylindole gelingt erwartungsgemäß in teilweise wesentlich besseren Ausbeuten als die des 1-Acetoacetylindols. Die Reaktion wird analog der Darstellung von 2a in PPS bei Raumtemperatur durchgeführt. Die bei 20° nur sehr langsam verlaufende Cyclisierung von 1c wird durch Erhöhung der Temperatur auf 50° beschleunigt. Unter diesen Bedingungen tritt neben der Cyclisierung eine Verseifung des Nitrils zum Säureamid 2e ein.

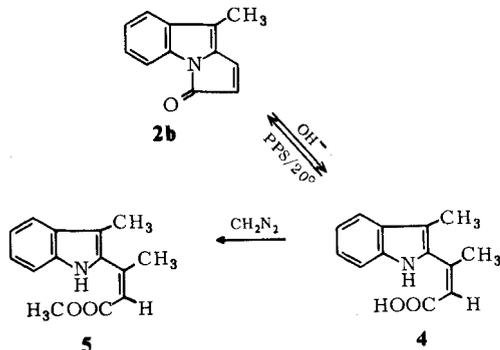


	R
b	-CH ₃
c	-CH ₂ - 
d	 -
e	-CH ₂ - 
f	-(CH ₂) ₂ - 

* In CDCl₃ bei 36°

Die alkalische Hydrolyse der 3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-one ermöglicht die Darstellung von cis- β -(2-indolyl)-crotonsäuren, die auf diese Weise leicht zugänglich werden.

So läßt sich **2b** mit äthanolisch-wässriger Natronlauge bei Raumtemperatur zur cis- β -(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäure (**4**) verseifen. Durch Methylierung mit Diazomethan wird **4** in den Ester **5** übergeführt. **4** läßt sich mit PPS bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen in Acetanhydrid zu **2b** cyclisieren.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Kofler-Heiztisch-Mikroskop, nicht korr. *UV-Spektren*: "DB-GT" der Fa. Beckman; *IR-Spektren*: "IR-33" und "IR-20A" der Fa. Beckman (in KBr); $^1\text{H-NMR-Spektren}$: Varian "T60" (TMS als innerer Standard, CDCl_3 als Lösungsmittel); *Elementaranalysen*: I. Beetz, Kronach/Obfr. und Dr. F. und G. Pascher, Bonn; *SC*: Kieselgel Merck, Korngröße 0,05–0,2 mm, Fließmittel in Volumteilen angegeben; *DC*: Kieselgel MN/P UV₂₅₄ der Fa. Macherey und Nagel, Schichtdicke 0,25 mm.

1-Methyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2a)

1 g 1-Acetoacetyl-indol (5 mMol) werden in 60 g PPS 5,5 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Eiswasser hydrolysiert und anschließend mit Na_2CO_3 neutralisiert. Nach Extraktion der wässrigen Lösung mit Chloroform wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt sc an Kieselgel mit Chloroform.

Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 69° (n-Hexan); Ausbeute: 0,1 g (11 % d. Th.). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 210, 266, 273, 348 nm (ϵ = 35600, 15400, 14400, 10610).

IR (KBr): ν_{CO} 1720 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 2,17 ppm (d, CH_3), 5,68 ppm (Quartett, H am C-2), 6,4 ppm (s, H am C-9).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ (183,20) Ber.: C 78,67, H 4,95, N 7,65; Gef.: C 78,62, H 4,94, N 7,60.

1-Acetoacetyl-3-methyl-indol (1b)

Eine Lösung von 1,3 g Skatol (0,01 Mol) und 1,2 g frisch destilliertem Diketen (0,014 Mol) in 7 ml Acetanhydrid wird 10 Std. unter Rühren im Ölbad auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen fügt

man etwa 30 ml Wasser hinzu und rührt 15 Min. unter Eiskühlung. Die wäßrige Phase wird dekantiert und der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen. Die Chloroformlösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit wenig Äthanol versetzt und mit einigen Kristallen **1b** angeimpft. Unter Eiskühlung kristallisiert das Öl langsam durch. Aus dem Rohprodukt erhält man durch Waschen mit wenig Äthanol nahezu farblose Kristalle. Aus dem äthanolischen Filtrat scheiden sich beim Verdunsten des Lösungsmittels weitere Kristalle ab.

Farblose Kristalle, Schmp. 59–61° (n-Hexan); Ausbeute: 0,67 g (31 % d. Th.). IR (KBr): ν_{CO} 1635 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 2,15 ppm (d, CH_3 am C-3), 2,1 ppm (s, CH_3 (Enolform)), 2,18 ppm (s, CH_3 (Ketoform)), 4 ppm (s, CH_2 (Ketoform)), 5,7 ppm (s, CH (Enolform)), 13,77 ppm (OH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (215,24) Ber.: C 72,54 H 6,09 N 6,51; Gef.: C 72,67 H 6,02 N 6,55.

1-Acetoacetyl-3-methyl-indol-phenylhydrazon

Man gibt eine äthanolische Lösung von 0,5 g **1b** (2 mMol) zu einer schwach essigsäuren wäßrigen Lösung von 1 g Phenylhydrazin und erhitzt einige Min. auf dem Wasserbad. Das Phenylhydrazon scheidet sich nach Abkühlen der Lösung kristallin ab.

Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 130–134° (Äthanol); Ausbeute: 0,55 g (78 % d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (305,37) Ber.: N 13,76; Gef.: N 13,93.

1-Acetoacetyl-3-methyl-indol-oxim

Zu einer Lösung von 0,86 g 1-Acetoacetyl-3-methyl-indol (4 mMol) in 5 ml Methanol gibt man eine Lösung von 0,6 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,6 g Natriumacetat in 2 ml Wasser. Man läßt den Ansatz einige Std. bei Raumtemp., dann unter Eiskühlung stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle, Schmp. 123–131° (Äthanol); Ausbeute: 0,75 g (81 % d. Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (230,26) Ber.: N 12,17; Gef.: N 12,09.

1-Acetoacetyl-3-benzyl-indol (1c)

1 g 3-Benzyl-indol (5 mMol) und 1 g Diketen (12 mMol) werden unter Rühren 6 Std. auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt analog **1b**. Das Rohprodukt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann, wird an Kieselgel mit Chloroform gereinigt.

Schwach rötliche Kristalle, Schmp. 71–72° (n-Hexan); Ausbeute: 0,96 g (66 % d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (291,33) Ber.: C 78,33, H 5,88; Gef.: C 78,17, H 5,86.

1-Acetoacetyl-3-phenyl-indol (1d)

1 g 3-Phenyl-indol (5 mMol) und 2,5 g Diketen (0,03 Mol) werden 12 Std. unter Rühren auf 100° erhitzt. Der Ansatz wird analog **1b** aufgearbeitet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel mit Aceton: Chloroform = 2,5 : 97,5.

Weißer Kristallnadeln, Schmp. 78–80° (n-Hexan); Ausbeute: 0,55 g (38 % d. Th.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (277,31) Ber.: C 77,96, H 5,45; Gef.: C 77,92, H 5,41.

1-Acetoacetyl-3-cyanomethyl-indol (1e)

1,56 g 3-Indolylacetonitril (0,01 Mol) und 2 g Diketen werden bei 100° unter Rühren erhitzt. Nach etwa 3 Std. ist die Lösung zu einer festen Masse erstarrt, die mit Äthanol gewaschen und aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert wird.

Farblose Kristalle, Schmp. 149–150° (Äthanol); Ausbeute: 2,23 g (93 % d. Th.).

C₁₄H₁₂N₂O₂ (240,25) Ber.: C 69,99, H 5,03, N 11,66; Gef.: C 68,89, H 5,01, N 11,40.

1-(1'-Acetoacetyl-3'-indolyl)-butan-3-on (1f)

0,5 g 1-(3-Indolyl)-butan-3-on (2,7 mMol) und 0,75 g Diketen werden in 3 ml Acetanhydrid 9 Std. auf 100° unter Rühren erhitzt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt analog 1b. Das nach Eindampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wird an Kieselgel mit Chloroform : Aceton = 9 : 1 gereinigt.

Weißer Kristallnadeln, Schmp. 88° (Äthanol); Ausbeute: 0,35 g (48 % d. Th.).

C₁₆H₁₇NO₃ (271,30) Ber.: C 70,83 H 6,32; Gef.: C 70,91 H 6,33.

1,9-Dimethyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2b)

1 g 1b (5 mMol) werden in 60 g PPS 4 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird analog 2a aufgearbeitet. Nach Eindampfen der Chloroform-Lösung erhält man eine gelbe Substanz, die aus Äthanol umkristallisiert wird.

Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 148–150° (Äthanol); Ausbeute: 0,89 g (90 % d. Th.).

UV: $\lambda_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ = 241, 271, 353 nm (ϵ = 71,50, 12470, 12310). IR (KBr): ν_{CO} 1710 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=C}}$ 1600 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 2,27 ppm (s, CH₃ am C-9), 2,23 ppm (d, CH₃ am C-1), 5,64 ppm (Quartett, = CH).

C₁₃H₁₁NO (197,23) Ber.: C 79,16 H 5,62, N 7,10; Gef.: C 79,03, H 5,50, N 7,14.

9-Benzyl-1-methyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2c)

1 g 1c (3,7 mMol) wird in 30 g PPS 5 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird analog 2a aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Chloroform gereinigt.

Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 119–120° (Äthanol); Ausbeute: 0,33 g (35 % d. Th.).

C₁₉H₁₅NO (273,32) Ber.: C 83,49, H 5,53, N 5,13; Gef.: C 82,62, H 5,52, N 5,03.

1-Methyl-9-phenyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2d)

0,7 g 1d (2,5 mMol) werden in 70 g PPS 6 1/4 Std. bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird analog 2a aufgearbeitet. Die Isolierung der Substanz erfolgt an Kieselgel mit Chloroform.

Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 159–161° (Äthanol); RF-Wert: 0,73 (Chloroform); Ausbeute: 0,15 g (23 % d. Th.).

C₁₈H₁₃NO (259,29) Ber.: C 83,37, H 5,05; Gef.: C 82,66, H 4,93.

9-Carbamoylmethyl-1-methyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2e)

0,7 g 1e (3 mMol) werden in 50 g PPS 5 Std. bei Raumtemp., anschließend 2 Std. bei 50° gerührt. Der Ansatz wird analog 2a aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Äthanol gewaschen und aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert.

Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 254–257° (Äthanol); Ausbeute: 0,42 g (60 % d. Th.).

IR (KBr): ν_{NH_2} 3400 cm⁻¹, 3200 cm⁻¹; ν_{CO} 1715 cm⁻¹, 1665 cm⁻¹.

C₁₄H₁₂N₂O₂ (240,25) Ber.: C 69,99, H 5,03; Gef.: C 69,58, H 4,89.

1-Methyl-9-(3-oxo-1-butyl)-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2f)

0,22 g 1f (0,8 mMol) werden in 20 g PPS bei Raumtemp. 4 Std. gerührt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt analog 2a.

Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 102° (Äthanol); Ausbeute: 0,15 g (73 % d. Th.).

C₁₆H₁₅NO₂ (253,29) Ber.: C 75,87, H 5,97; Gef.: C 76,16, H 6,09.

cis-β-(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäure (4)

0,7 g 1,9-Dimethyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (3,5 mMol) werden in einer Mischung aus 40 ml Äthanol und 10 ml Wasser suspendiert. Man gibt 3 ml 30proz. Natronlauge hinzu und rührt 3 Std. bei Raumtemp. Die Lösung ist nach dieser Zeit nur noch schwach gelb gefärbt. Nach Abdampfen des Äthanolis i. Vak. löst man den Rückstand durch Zugabe einiger ml Wasser, filtriert die Lösung und säuert sie unter Eiskühlung und Rühren vorsichtig mit halbkonz. HCl an. Es scheidet sich eine schwach gelblich gefärbte Substanz ab, die zunächst mit Wasser, dann mit wenig eisgekühltem Äthanol gewaschen und im Exsiccator getrocknet wird.

Schwach gelblich-grün gefärbte Substanz, Schmp. 70–72°; Ausbeute: 0,06 g (57 % d. Th.).

cis-β-(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäuremethylester (5)

Mit einem Stickstoffstrom treibt man in Dekalin gelöstes Diazomethan in eine Lösung von 0,1 g *cis-β-(3-methyl-2-indolyl)-crotonsäure* (0,4 mMol) in Dioxan über. Nachdem man ca. 20 Min. Diazomethan eingeleitet hat, wird die Dioxanlösung filtriert und i. Vak. eingedampft. Man erhält ein gelblich-grün gefärbtes Öl, das sich an Kieselgel mit Chloroform gereinigt wird.

Schwach gelblich-grün gefärbte Substanz, Schmp. 70–72°; Ausbeute: 0,06 g (57 % d. Th.).

IR (KBr): ν_{NH} 3160 cm⁻¹, ν_{CO} 1680 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 2,5 ppm (s, CH₃), 2,45 ppm (d, CH₃), 3,67 ppm (s, CH₃ Ester), 11,75 ppm (NH), 5,83 ppm (Quartett, =CH).

C₁₄H₁₅NO₂ (229,27) Ber.: C 73,34, H 6,59; Gef.: C 73,44 H 6,69.

Cyclisierung der cis-β-(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäure

0,07 g *cis-β-(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäure* werden in 20 g PPS 3 Std. bei Raumtemp. gerührt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt analog 2a. Man erhält eine Substanz, die durch IR-Spektrenvergleich als 1,9-Dimethyl-3H-pyrrolo[1,2-a]indol-3-on (2b) identifiziert wird.

0,1 g *cis-β-(3-Methyl-2-indolyl)-crotonsäure* werden in 20 ml Acetanhydrid 1 1/4 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Lösung hydrolysiert man mit Wasser unter Eiskühlung, neutralisiert die wäßrige Lösung mit NaHCO₃ und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Eindampfen i. Vak. erhält man eine Substanz, die nach Umkristallisieren aus Äthanol als 2b identifiziert wird.