

- 6 S. Lerman, J. Doyle und R. F. Doyle, *Nature (London)* 194, 986 (1962).
- 7 A. Kreuzberger und A. Tantawy, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1625.
- 8 S. S. Kalter, G. Berg und J. E. Prier, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 13, 500 (1954).
- 9 A. Kreuzberger und A. Tantawy, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 935 (1978).
- 10 Farbenfabriken Bayer AG (Erf. E. Kühle, F. Grewe und H. Kaspers), *Niederl. Pat.* 6712161 (5. Sept. 1967).
- 11 H. Seto, I. Yamaguchi, N. Ōtake und H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.* 1966, 3793.
- 12 P. P. T. Sah und S. A. Peoples, *Arzneim.-Forsch.* 11, 27 (1961).
- 13 I. G. Farbenindustrie A. G., *Franz. Pat.* 745293 (9. Nov. 1932); *C. A.* 27, 4414² (1933).

[Ph 13]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 431–434 (1979)

Synthese und Reduktion von Benzo [f] indol-4,9-dion-Derivaten

Uwe Kuckländer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
3550 Marburg/Lahn.

Eingegangen am 13. Juni 1978

Die einfache Synthese der Titelverbindungen 3 gelingt aus der bekannten Vorstufe 1 in befriedigender Ausbeute. Die Reduktion von 3 mit Zink in Eisessig ergibt statt der Hydrochinon-Derivate 5 die 4-Hydroxybenzoindole 6. Der Reaktionsverlauf wird diskutiert.

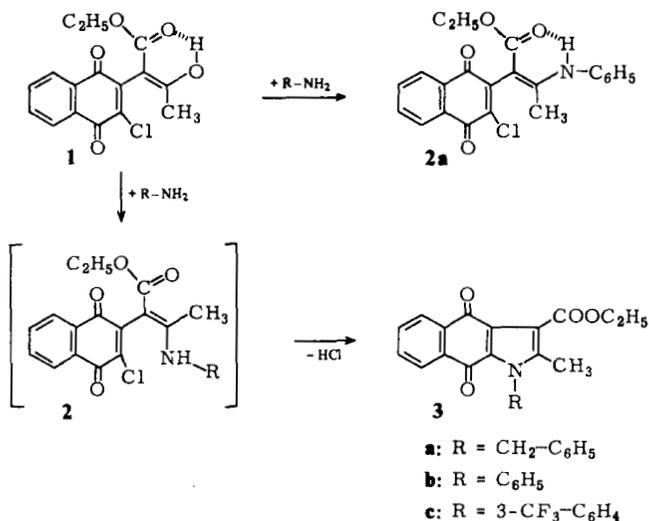
Synthesis and Reduction of Benzo [f]indole-4,9-diones

The title compounds were synthesized in acceptable yields from the known precursor 1. Reduction of 3 with zinc in acetic acid yields 4-hydroxybenzindoles 6 instead of the hydroquinone derivatives 5. The course of the reaction is discussed.

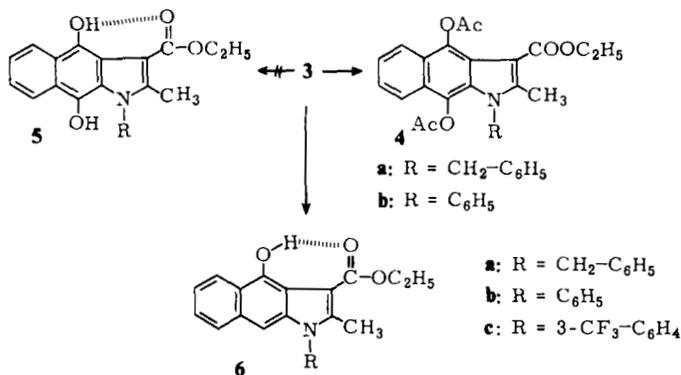
Bei der Umsetzung von 2-Acetoxy-1,4-naphthochinon mit Enaminen wurde als Nebenprodukt in geringer Ausbeute das heterocyclische Chinon 3a erhalten¹⁾. Die gezielte Synthese dieser Verbindungsklasse sollte durch Umsetzung von Aminen mit dem Chinon 1²⁾, das aus 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon und Acetessigester leicht zugänglich ist³⁾, möglich sein. (Formelschema s. Seite 432.)

Die Darstellung der Indolchinone 3a, b, c gelingt durch mehrstdg. Erhitzen in Alkohol bei Verwendung von zwei Äquiv. Amin in 30proz. Ausbeute. Die Verbindungen sollen auf eine potentiell cytostatische Wirksamkeit⁴⁾ untersucht werden.

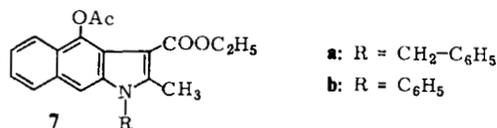
Die Bildung der Chinone 2 erfolgt offenbar über die Stufe der Enamine 2. Bei der Umsetzung von 1 mit Anilin kann das entsprechende Z-Isomer 2a als Nebenprodukt isoliert werden.



Die Reduktion der Chinone **3** mit Zink in Acetanhydrid liefert erwartungsgemäß die entsprechenden Hydrochinon-diacetate **4a**¹⁾ und **4b**. Die Reduktion von **3** mit Zink in Eisessig sollte analog zu den Hydrochinon-Derivaten **5** führen.



Als Reaktionsprodukt erhält man jedoch stattdessen unter Verlust der phenolischen Funktion in 9-Stellung die 4-Hydroxyindole **6**. Diese lassen sich mit Acetanhydrid in die 4-Acetoxy-indole **7** überführen.

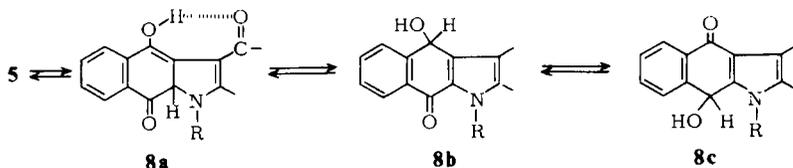


Die Struktur der Reaktionsprodukte ist durch Elementaranalysen, $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren gesichert. Die 4-Hydroxy-indol-Struktur **6** der Reaktionsprodukte ergibt sich aus den IR-Spektren aufgrund der vorhandenen Chelat-Struktur⁵⁾ (s. Tab. 1).

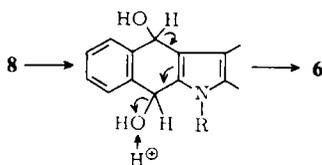
Tab. 1: IR-Spektren in KBr (cm^{-1})

Verbdg.	3-COOR	4-OH	4-OAc
6a	1640	~ 3000	–
6c	1635	~ 2900	–
7a	1705	–	1770
7d	1700	–	1780

Die Reduktion der Chinone **3** zum 4-Hydroxyindol **6** ist verständlich, wenn man eine schnelle Tautomerisierung des intermediär gebildeten Hydrochinons **5** zu den Keto-Formen **8a**, **8b** oder **8c** annimmt.



Das Keton **8** wird dann unter den gewählten Bedingungen zum Alkohol reduziert und kann durch Wasserabspaltung das chelatisierte Phenol **6** bilden.



Das Reaktionsverhalten der Benzo[f]indol-chinone ähnelt somit dem der strukturell verwandten Anthrachinon-Derivate⁶⁾.

Für die erfolgreiche Durchführung einiger Experimente danke ich Herrn *N. Krautwald* und Frl. *R. Warnecke*.

Experimenteller Teil

1-Benzyl-, 1-Phenyl- und 1-(3-Trifluormethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-benzo[f]indol-3-carbonsäureethylester (3a, b, c)

0,1 mol **1** wird mit 0,2 mol des Amins oder mit 0,1 mol des Amins und 0,1 mol *N,N*-Diisopropylethylamin für 2–4 Std. in 300 ml Alkohol unter Rückfluß erhitzt. Das Indolchinon **3** kristallisiert nach dem Erkalten aus und wird aus Isopropanol umkristallisiert.

3a:¹⁾

3b: Schmp. 158°. C₂₂H₁₇NO₄ (359,4). Ber. C 73,5 H 4,77 N 3,9 Gef. C 73,5 H 4,81 N 3,8.

3c: Schmp. 205°. C₂₃H₁₆F₃NO₄ (427,4). Ber. C 64,6 H 3,77 N 3,3 Gef. C 64,5 H 3,90 N 3,1.

2-(3-Chlor-1,4-naphthochinon-2-yl)-3-anilino-crotonsäureethylester (2a)

Die Mutterlauge eines 2-stdg. Reaktionsansatzes zur Darstellung von **3b** wurde i. Vak. eingeeengt. Das Chinon **2a** kristallisiert aus und kann aus Benzin umkristallisiert werden. Ausb. 10 % d. Th., Schmp. 120°. C₂₂H₁₈ClNO₄ (395,8) Ber. C 66,8 H 4,58 N 3,5 Cl 9,0 Gef. C 67,0 H 4,59 N 3,4 Cl 8,3 Mol.-Masse 395 (ms).

IR (KBr): 1650, 1680 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,13 t(CH₃-C-O); 1,87 s(CH₃-C=C); 4,10 q(O-CH₂-); 7,2–8,3 m(Aryl-H); 11,33 s(NH). UV(MeOH): λ_{max} (lg ε) = 245 (4,24), 251 (4,24), 278 (4,35), 303 (4,40), 490 nm (3,29).

4,9-Diacetoxy-1-phenyl-2-methyl-1H-benzo[f]-indol-3-carbonsäureethylester (4b)

Das Indolchinon **3b** wird mit überschüssigem Zink in Acetanhydrid unter Rühren 3 Std. unter Rückfluß gehalten, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Benzin umkristallisiert. Ausb. 87 % d. Th., Schmp. 182°.

C₂₆H₂₃NO₆ (445,5) Ber. C 70,1 H 5,20 N 3,1 Gef. C 70,0 H 5,22 N 3,0.

1-Benzyl-, 1-Phenyl- und 1-(3-Trifluormethylphenyl)-4-hydroxy-2-methyl-1H-benzo[f]indol-3-carbonsäureethylester (6a, b, c)

Die Indolchinone **2** werden mit überschüssigem Zink in absol. Eisessig in der Siedehitze unter Rühren 6 Std. behandelt. Die heiß filtrierte Lösung wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 65 % d. Th.; **6b** wurde sofort zu **7b** weiter umgesetzt.

6a: Schmp. 210°. C₂₃H₂₁NO₃ (359,4). Ber. C 76,9 H 5,89 N 3,9 Gef. C 76,8 H 5,84 N 3,8. UV (Dioxan): λ_{max} (lg ε) = 263 (4,65), 343 (3,87), 3,67 (4,00), 381 nm (3,96).

6b: Schmp. 250°. C₂₃H₁₈F₃NO₃ (413,4) Ber. C 66,8 H 4,39 N 3,4 Gef. C 66,8 H 4,32 N 3,2.

1-Benzyl- und 1-Phenyl-4-acetoxy-2-methyl-1H-benzo[f]indol-3-carbonsäureethylester (7a, b)

Die Hydroxyindole **6a** bzw. **6b** werden 6 Std. in Acetanhydrid zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Benzin umkristallisiert. Ausb. 95 % d. Th.

7a: Schmp. 138°. C₂₅H₂₃NO₄ (401,5). Ber. C 74,8 H 5,77 N 3,5 Gef. C 74,8 H 5,80 N 3,3.

7b: Schmp. 152°. C₂₄H₂₁NO₄ (387,4) Ber. C 74,4 H 5,46 N 3,6 Gef. 74,4 H 5,48 N 3,6.

Literatur

- 1 U. Kuckländer, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 129.
- 2 E. F. Pratt und J. Rice, J. Am. Chem. Soc. 79, 5489 (1957).
- 3 G. A. Reynolds, J. A. van Allen und K. E. Adel, J. Org. Chem. 30, 3819 (1965).
- 4 vgl. cytostatisch wirksame Chinone: z. B. Lapachol, Mitomycin C.
- 5 U. Kuckländer, Tetrahedron 31, 1631 (1975).
- 6 E. Clar, Chem. Ber. 81, 68 (1948).