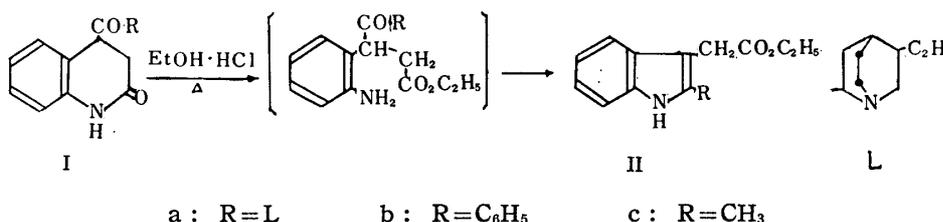


Eine neue Synthese von 3-Indolessigsäure-Derivaten

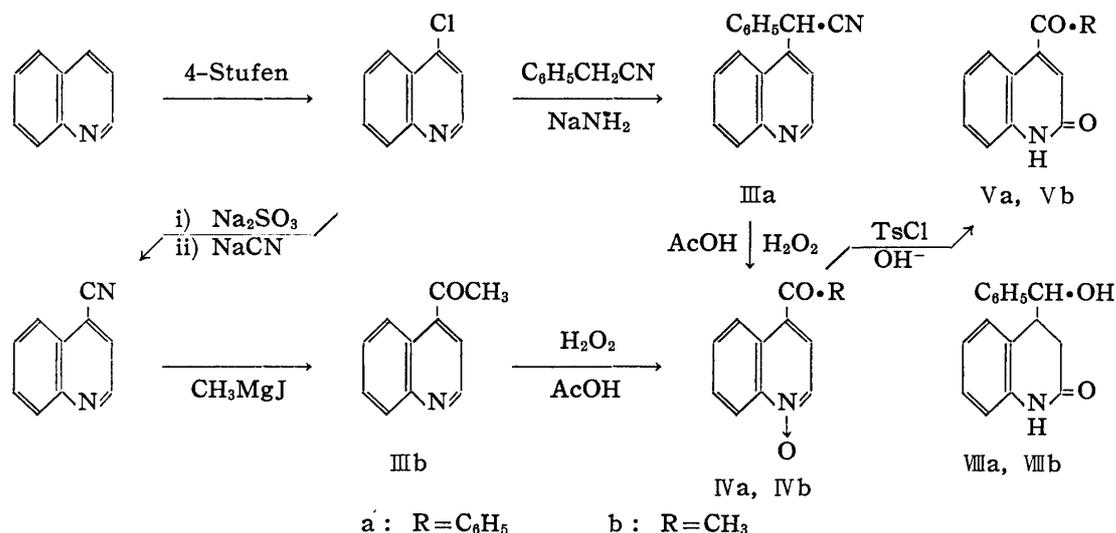
Kürzlich haben wir gezeigt, dass 2'-Oxohexahydrocinchoninon (Ia) beim Erhitzen in äthanolischer Chlorwasserstoff-Lösung unter Alkohololyse und Umringschluss in 2-(3-Äthyl-8-chinuclidyl)-3-indol-essigsäureäthylester (IIa) übergeht.¹⁾ Da die Hydrocarbostyrile, die auf ihrer 4-Stellung eine Carbonylgruppe tragen, aus Chinolin-Derivaten über ihre N-Oxyde ableitbar sind, stellt diese Reaktion eine neue Methode zur Synthese von 3-Indolessigsäure-Derivaten dar. Als erste Entwicklung dieser neuen Methode haben wir nun 2-Phenyl- bzw. Methyl-3-indolessigsäure aus Chinolin abgeleitet.



Chinolin wurde nämlich über 4-Nitrochinolin-N-oxyd in 4-Chlor-chinolin²⁾ und das letztere einerseits nach Cutler *et al.*³⁾ durch Kondensation mit Benzylcyanid in α -(4-Chinolyl)phenylacetonitril (IIIa) und andererseits über 4-Cyanochinolin⁴⁾ nach Kaufmann *et al.*⁵⁾ durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid in 4-Acetylchinolin (IIIb) übergeführt. Die Oxydation von IIIa bzw. IIIb durch Erwärmen mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung ergab 4-Benzoylchinolin-N-oxyd (VIa : nicht kristallinisch, Schmp. 105~107° (Zers.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 1660, 1255 (N→O). C₁₆H₁₁O₂N—Ber. C, 77.09; H, 4.45; N, 5.62. Gef. C, 76.54; H, 4.54; N, 5.37) bzw. 4-Acetylchinolin-N-oxyd (IVb: Nadeln vom Schmp. 103°. C₁₁H₉O₂N—Ber. C, 70.59; H, 4.81; N, 7.49. Gef. C, 70.50; H, 5.00; N, 7.50). IVa bzw. IVb wurde dann nach Ochiai und Yokokawa⁶⁾ durch Behandlung mit Tosylchlorid und Alkali in 4-Benzoylcarbostyryl (Va : Nadeln vom Schmp. 263°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 1690, 1660. C₁₆H₁₁O₂N—Ber. C, 77.09; H, 4.45; N, 5.62. Gef. C, 77.03; H, 4.51; N, 5.54) bzw. 4-Acetylcarbostyryl (Vb : Schuppen vom Schmp. 194~195°. C₁₁H₉O₂N—Ber. C, 70.59; H, 4.81; N, 7.49. Gef. C, 70.91; H, 5.23; N, 7.47. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 1680, 1550) übergeführt. Die katalytische Reduktion von Va mittels Pd-Kohle in Eisessig-Lösung ergab kein entsprechendes Hydrocarbostyryl, sondern 4-(α -Oxybenzyl)carbostyryl (VIa : Nadeln vom Schmp. 251°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3390, 3040, 1660. C₁₆H₁₃O₂N—Ber. C, 76.47; H, 5.22; N, 5.57. Gef. C, 76.67; H, 5.32; N, 5.70. Monoacetat : Nadeln, Schmp. 253~255°. C₁₈H₁₅O₃N—Ber. C, 73.70; H, 5.15. Gef. C, 73.48; H, 5.22), neben einer geringen Menge 4-Benzylcarbostyryl (VII : Nadeln, Schmp. 271°. C₁₆H₁₃ON—Ber. C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Gef. C, 81.50; H, 5.79; N, 5.83). Die Druckhydrierung von Va mittels Raney-Ni bei 120° in Methanol-Lösung ergab zwei isomere 4-(α -Oxybenzyl)hydrocarbostyryle vom Schmp. 183° (VIIIa : C₁₆H₁₅O₂N—Ber. C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53. Gef. C, 75.57; H, 6.03; N, 5.49. Monoacetat : Nadeln, Schmp. 222~223°. C₁₈H₁₇O₃N—Ber. C, 73.20; H, 5.80. Gef. C, 73.02; H, 5.90) und vom Schmp. 179° (VIIIa' : C₁₆H₁₅O₂N—Ber. C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53. Gef. C, 76.02; H, 6.17; N, 5.46. Monoacetat : Nadeln, Schmp. 252°. C₁₈H₁₇O₃N

- 1) E. Ochiai, H. Kataoka, T. Dodo, M. Takahashi : dieses Bull., 10, 76 (1962); Ann. Rept. ITSUU Lab., 12, 11 (1962).
- 2) E. Ochiai : J. Org. Chem., 18, 549 (1953); M. Hamana : Yakugaku Zasshi, 71, 299 (1951).
- 3) A. Cutler, A.R. Surrey, J.B. Cloke : J. Am. Chem. Soc., 71, 3375 (1939).
- 4) E. Ochiai, Y. Suzuki : dieses Bull., 2, 247 (1954).
- 5) A. Kaufmann, H. Peyer, M. Kunkler : Ber. 45, 3093 (1912).
- 6) E. Ochiai, T. Yokokawa : Yakugaku Zasshi, 75, 213 (1955).

—Ber. C, 73.20; H, 5.80. Gef. C, 72.98; H, 6.17), neben einer geringen Menge von 4-Benzylhydrocarbostyryl (IX: Schmp. 163°. $C_{16}H_{15}ON$ —Ber. C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90. Gef. C, 80.70; H, 6.49; N, 5.72). VIIIa und VIIIa' ergaben bei der Oxydation mit Chromsäureanhydrid in Essigsäure-Lösung dasselbe 4-Benzoylhydrocarbostyryl (Ib: Prismen von Schmp. 230°. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3360, 1690, 1670. $C_{16}H_{13}O_2N$ —Ber. C, 76.47; H, 5.22; N, 5.57. Gef. C, 76.90; H, 5.05; N, 5.43).



Ib ergab beim Erhitzen in 20 proz. äthanolischer Chlorwasserstoff-Lösung unter Rückfluss 2-Phenyl-3-indolessigsäureäthylester (IIb: Sdp_{0.001} 180~185° (Badtemp.), der durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrids in Tetrahydrofuran-Lösung in 2-Phenyl-3-(β-Oxyäthyl)indol (IX: Nadeln, Schmp. 144~146°. UV λ_{\max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 304.5 (3.46), 248.0 (3.90). $C_{16}H_{15}ON$ —Ber. C, 80.98; H, 6.37. Gef. C, 80.89; H, 6.28) übergeführt wurde. Die alkalische Verseifung von IIb ergab die entsprechende in Blättchen kristallisierende freie Säure (Xa: Schmp. 179°. $C_{16}H_{13}O_2N$ —Ber. C, 76.47; H, 5.22. Gef. C, 76.75; H, 5.42), die mit der Beschreibung von Pretka und Lindwall⁷⁾ über die anderweitig hergestellte 2-Phenyl-3-indolessigsäure (Schmp. 174~176°) beinahe übereinstimmte.

Die katalytische Reduktion von Vb mit Pd-Kohle in Eisessig-Lösung ergab 4-Acetylhydrocarbostyryl (Ic: Nadeln vom Schmp. 202°. $C_{11}H_{11}O_2N$ —Ber. C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40. Gef. C, 70.14; H, 5.98; N, 7.10. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1710, 1680) und 4-(α-Oxyäthyl)carbostyryl (VIb: Nadeln, Schmp. 211°. UV λ_{\max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 269 (3.79), 326 (3.80). $C_{11}H_{11}O_2N$ —Ber. C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40. Gef. C, 69.91; H, 6.00; N, 7.26) im Verhältnis von 3:2. Ic wurde nun analoger Weise wie beim Ib in 20%iger äthanolischer Chlorwasserstoff-Lösung unter Rückfluss erhitzt und das ölige Produkt mit methanolischer Kalilösung verseift. Das so erhaltene säurige Produkt (IIc: Schmp. 195~196°. UV λ_{\max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 280 (3.82). $C_{11}H_{11}O_2N$ —C, 69.82; H, 5.86. Gef. C, 69.86; H, 6.11) wurde mit dem aus Lävulinsäurephenylhydrazon hergestellten Präparat⁸⁾ von 2-Methyl-3-indolessigsäure durch direkten Vergleich identifiziert.

ITSUU Laboratory,
Konno-cho, 27
Shibuya-ku, Tokyo

Eiji Ochiai (落合英二)
Makoto Takahashi (高橋 誠)
Yoshikazu Tamai (玉井良和)
Hideyo Kataoka (片岡英世)

Received September 17, 1962

7) J. E. Pretka, H. G. Lindwall: J. Org. Chem., **19**, 1080 (1954).

8) M. W. Bullock, S. W. Fox: J. Am. Chem. Soc., **73**, 5155 (1951).