

ersity and to Dr. K. Takeda, Director of this Laboratory, for their encouragement and valuable discussions. His thanks are also extended to Mrs. K. Kanematsu and Mrs. K. Sawada for their valuable assistance, and to the members of the Elementary Analysis Department of this Laboratory for the elementary analyses.

Summary

Thiohydroxamic acids react as thiol-form in aqueous solution, and gave S-alkyl and S,O-dialkyl derivatives, dibenzoyl derivatives, and the disulfides (I). Monobenzoyl derivatives were not obtained because of their instability. The structures of these derivatives were confirmed by the investigations of the infrared spectra. It was found that the S-S linkage of I are apt to cleave by alkali so that diacyl derivatives of I are easily rearranged to the corresponding isothiocyanate and 1,3-dialkyl-2-thiourea. The mechanism of the rearrangement seemed to be analogous to that of the Lossen rearrangement.

(Received March 15, 1966)

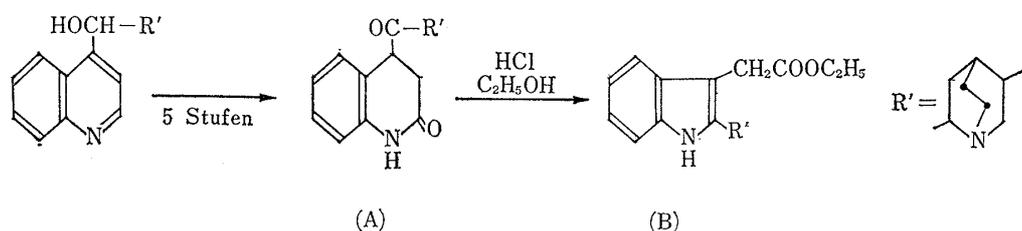
[Chem. Pharm. Bull.]
14(11)1272~1276(1966)

UDC 547.753.07

173. Eiji Ochiai und Makoto Takahashi: Nachtrag zur Synthese von Indolderivaten aus entsprechenden Hydrocarbostyryl-Derivaten.*¹

(ITSUU Laboratory*²)

Seit Entdeckung der Tatsache¹⁾, daß 2-Oxohexahydrocinchoninon (A) beim Erhitzen in äthanolischer Chlorwasserstoff-Lösung in 2'-[3-Äthyl-8-chinuclidyl)-3'-indoleessigsäure-äthylester (B) mit guter Ausbeute übergeht, wurde diese Reaktion zu einer neuen synthetischen Methode von 3-Indoleessigsäureester-Derivaten aus Hydrocarbostyrylen entwickelt, die auf ihrer 4-Stellung eine Carbonylgruppe tragen.²⁻⁸⁾



Schema 1.

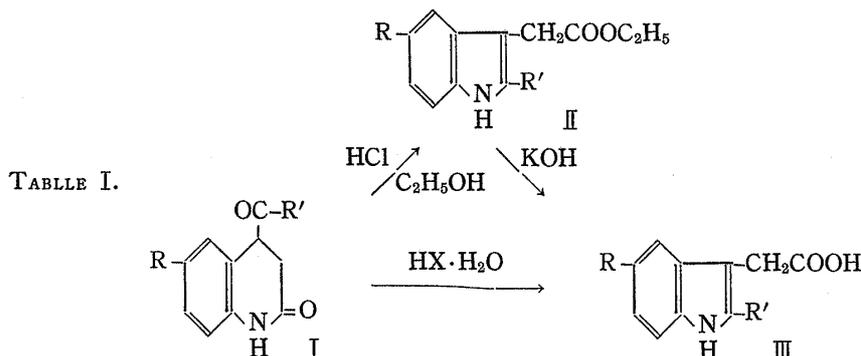
*¹ Gleichzeitig VIII. Mitteilung über Synthese von Indolderivaten. VII. Mitteilung: M. Takahashi: Dieses Bulletin, **14**, 1144 (1966).

*² 1497, Tamagawa-cho, Setagaya-ku, Tokyo (落合英二, 高橋 誠).

- 1) E. Ochiai, H. Kataoka, T. Dodo, M. Takahashi: Dieses Bulletin, **10**, 76 (1962); Ann. Rept. ITSUU Lab. (Tokyo), **12**, 11 (1962).
- 2) E. Ochiai, M. Takahashi, Y. Tamai, H. Kataoka: Dieses Bulletin, **11**, 137 (1963).
- 3) E. Ochiai, M. Takahashi: Ann. Rept. ITSUU Lab. (Tokyo), **13**, 1 (1963).
- 4) E. Ochiai, Y. Tamai: *Ibid.*, **13**, 5 (1963).
- 5) E. Ochiai, H. Kataoka, M. Takahashi: *Ibid.*, **13**, 13 (1963).
- 6) M. Takahashi: *Ibid.*, **13**, 25 (1963).
- 7) *Idem*: *Ibid.*, **14**, 23 (1965).
- 8) E. Ochiai, T. Dodo: *Ibid.*, **14**, 33 (1965).

Diese Synthese von 3-Indolessigsäure-Derivaten enthält einen Umweg, der die Verseifung von gebildeten Estern benötigt und damit die Ausbeuten der gebildeten Säuren erniedrigt.

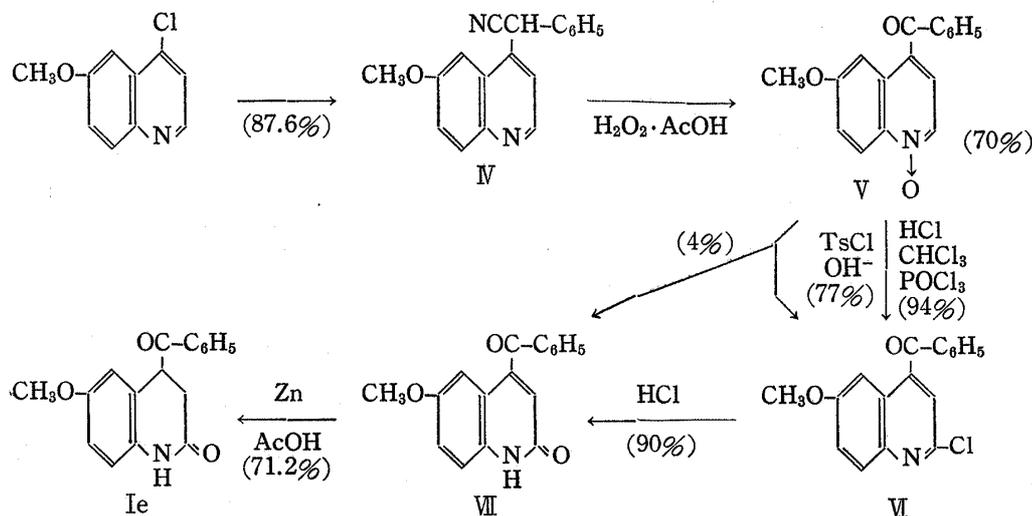
Um diesen Umweg zu vermeiden haben die Verfasser die 4-Ketoderivate der Hydrocarbostyriren direkt mit 47% iger Bromwasserstoffsäure bzw. konz. Chlorwasserstoffsäure erhitzt und bestätigt, daß die entsprechende 3-Indolessigsäure mit guter Ausbeute erhalten wird. Die Resultate der Reaktion sind in der Tabelle I zusammengestellt.



	I		Schmp. u. (Z.) (°C)	HX	III Schmp. u. (Z.) (°C)	Ausbeute (%)
	R	R'				
a	H	C ₆ H ₅	228~230	47% HBr	179	89.7
b	"	CH ₃	201~202	"	(196~197)	89.5
"	"	"	"	konz. HCl	"	83.9
c	CH ₃ O	"	195	"	(162~164)	84.5
d	NO ₂	"	(255~257)	"	(241~242)	85.5
e	CH ₃ O	C ₆ H ₅	209~210	"	128.5~130	53.3

4-Benzoyl-3,4-dihydrocarbostyryl (Ia) und 4-Acetyl-3,4-dihydrocarbostyryl (Ib) in der Tabelle I wurden nach der Vorschrift von Ochiai *et al.*²⁻⁵⁾ und 4-Acetyl-6-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (Ic) nach denen von Takahashi⁷⁾ hergestellt.

4-Acetyl-6-methoxycarbostyryl, das Ausgangsmaterial von Ic, wurde durch Ketonspaltung von 2-Äthoxychininoylessigsäureäthylester mittels konzentrierter Chlorwasserstoffsäure mit einer Ausbeute von 92% hergestellt. 4-Acetyl-6-nitro-3,4-dihydro-



Schema 2.

carbostyryl (Id) wurde durch Nitrierung von Ib mittels Kaliumnitrats in konzentrierter Schwefelsäure bei -5° mit einer Ausbeute von 42% hergestellt und seine Konstitution wurde durch Überführung in 2-Methyl-5-nitro-3-indolessigsäure (III_d) und durch eine Mischprobe der letzteren mit dem authentischen Präparat,⁹⁾ sowie durch direkten Vergleich der IR-Spektren festgestellt.

Ie wurde nach den in Schema 2 gezeigten Reaktionsstufen hergestellt. Die Ausbeuten der einzelnen Reaktionsstufen, die in Klammern gezeigt wurden, waren befriedigend.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte, die mit dem Yanagimoto-Mikroschmelzpunktmessungsapparat bestimmt wurden, sind nicht korrigiert.

2-Phenyl-3-indolessigsäure (III_a)—Eine Lösung von 251 mg 4-Benzoyl-3,4-dihydrocarbostyryl in 5 ccm 47% iger HBr wurde 10 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung auf 20 ccm Eis-Wasser gegossen. Die dabei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit H₂O gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. 225 mg Blättchen vom Schmp. 179°. C₁₆H₁₃O₂N—Ber.: C, 76.47; H, 5.22. Gef.: C, 76.27; H, 5.35. Eine Mischprobe mit dem anderweitig hergestellten Präparat von 2-Phenyl-3-indolessigsäure⁴⁾ zeigte keine Depression des Schmelzpunktes. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

2-Methyl-3-indolessigsäure (III_b)—i) 284 mg 4-Acetyl-3,4-dihydrocarbostyryl (Ib) ergaben bei ganz analoger Behandlung mit 47% iger HBr 250 mg Blättchen vom Schmp. 196~197° (u. Zers.). C₁₁H₁₁O₂N—Ber.: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40. Gef.: C, 69.79; H, 6.03; N, 7.46. Eine Mischprobe mit dem anderweitig hergestellten Präparat von 2-Methyl-3-indolessigsäure⁵⁾ zeigte keine Depression des Schmelzpunktes und die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

ii) Eine Lösung von 189 mg Ib in 5 ccm konz. HCl wurde 15 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Nach ganz analoger Aufarbeitung erhielt man 155 mg von III_b.

5-Methoxy-2-methyl-3-indolessigsäure (III_c)—Eine Lösung von 219 mg 4-Acetyl-6-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in 5 ccm konz. HCl wurde 15 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung auf Eis-Wasser gegossen und die ausgeschiedenen harzigen Substanzen mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus wässrigem EtOH 181 mg Blättchen vom Schmp. 162~164° (u. Zers.). C₁₂H₁₃O₃N—Ber.: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Gef.: C, 66.20; H, 6.06; N, 6.72. Eine Mischprobe mit dem anderweitig hergestellten Präparat von 5-Methoxy-2-methyl-3-indolessigsäure (Schmp. 159°)⁷⁾ schmolz bei 159~160°. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

2-Methyl-5-nitro-3-indolessigsäure (III_d)—Eine Suspension von 234 mg 4-Acetyl-6-nitro-3,4-dihydrocarbostyryl (Id) auf 15 ccm konz. HCl wurde 15 Minuten lang unter Rückfluß und unter häufigem Umschütteln gekocht. Nach Zusatz einer geringen Menge Wasser wurden die ausgeschiedenen gelben Nadeln abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Die letzteren wurden in wässriger NaHCO₃-Lösung gelöst und filtriert. Das Filtrat ergab beim Ansäuern mit 10% iger Salzsäure kristallinische Fällung, die abgesaugt und nach einmaligem Waschen mit H₂O aus EtOH umkristallisiert wurde. 200 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 241~242° (u. Schäumen). C₁₁H₁₀O₄N₂—Ber.: C, 56.41; H, 4.30; N, 11.96. Gef.: C, 56.64; H, 4.74; N, 11.91. Eine Mischprobe mit dem anderweitig hergestellten Präparat von 2-Methyl-5-nitro-3-indolessigsäure⁹⁾ zeigte keine Depression des Schmelzpunktes. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

5-Methoxy-2-phenyl-3-indolessigsäure (III_e)—i) Eine Lösung von 150 mg 4-Benzoyl-6-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (Ie) in 15 ccm konz. HCl wurde 15 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit 15 ccm H₂O zugesetzt und mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wurde nach dem Waschen mit H₂O über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus Benzol 80 mg Tafeln vom Schmp. 128.5~130°. C₁₇H₁₅O₃N—Ber.: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Gef.: C, 72.92; H, 5.45; N, 5.13. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3370, 1698.

ii) 150 mg Ie wurden in 15 ccm von 20% igem äthanolischem Chlorwasserstoff gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Ölbad 15 Stunden lang im Sieden gehalten. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand Ammoniak-alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wurde mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Einengen durch eine Alumina-Säule (Al₂O₃: 2 ccm) chromatographiert. Die mit Äther eluierte Fraktion ergab 100 mg öliges Produkt. Das letztere wurde in 1 ccm 5% iger methanolischer Kali-Lösung gelöst und unter Rückfluß 1 Stunde lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft, der Rückstand nach einmaligem Waschen mit Äther in geringem Wasser gelöst, mit 10% iger Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wurde nach dem Waschen mit H₂O über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand

9) W. E. Noland, K. R. Rush: J. Org. Chem., 28, 2921 (1963).

aus Benzol umkristallisiert. 78 mg (52% d. Th.) Tafeln vom Schmp. 128.5~130°. Eine Mischprobe mit dem oben erhaltenen Präparat von IIIe zeigte keine Schmelzpunktsenkung. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

2-Methyl-5-nitro-3-indolessigsäureäthylester (IIId)—i) 100 mg Id wurden in 2 ccm 20%igem äthanolischem Chlorwasserstoff gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Ölbad 24 Stunden lang im Sieden gehalten. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand Ammoniak-alkalisch gemacht und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit H_2O gewaschen, eingeeengt und durch eine Säule von 1.5 ccm Al_2O_3 chromatographiert. Die mit CHCl_3 eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus EtOH-Petroläther 54 mg (48.2% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 130~132°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3330, 1710, 1523, 1347. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber.: C, 59.53; H, 5.38; N, 10.68. Gef.: C, 59.34; H, 5.42; N, 10.61.

ii) 100 mg IIIId wurden in 10 ccm mit getrocknetem HCl-Gas gesättigtem EtOH gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Ölbad 12 Stunden lang im Sieden gehalten. Die analoge Aufarbeitung wie bei (i) ergab 100 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 130~132°. Eine Mischprobe mit dem oben erhaltenen Präparat von IIId zeigte keine Schmelzpunktsenkung. Die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

2-Methyl-5-nitro-3-indolessigsäuremethylester—i) 234 mg Id wurden in 5 ccm mit getrocknetem HCl-Gas gesättigtem MeOH gelöst und ganz analog wie bei IIId aufgearbeitet. 60 mg (24.2% d. Th.) gelbe Tafeln vom Schmp. 136.5°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3315, 1710, 1523, 1347. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber.: C, 58.06; H, 4.87; N, 11.29. Gef.: C, 58.20; H, 5.10; N, 11.48.

ii) 90 mg IIIId ergaben bei ganz analoger Esterifizierung wie bei IIId 80 mg (85.8% d. Th.) Methylester vom Schmp. 136.5°. Eine Mischprobe mit dem oben erhaltenen Präparat von 2-Methyl-5-nitro-3-indolessigsäuremethylester zeigte keine Schmelzpunktsenkung und die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

4-Acetyl-6-methoxycarbostyryl—i) Eine Lösung von 1.59 g 2-Äthoxychinoylessigsäureäthylester in 50 ccm konz. HCl wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung auf mit Eis zugesetztes Ammoniak-Wasser gegossen. Die dabei ausgeschiedenen gelben Nadeln wurden abgesaugt, mit H_2O gewaschen und aus CHCl_3 -EtOH umkristallisiert. 1.0 g (92% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 201~202°. Eine Mischprobe mit dem anderweitig hergestellten Präparat von 4-Acetyl-6-methoxycarbostyryl⁷⁾ zeigte keine Depression des Schmelzpunktes und die IR-Spektren beider Präparate stimmten völlig überein.

ii) 245 mg 4-Acetyl-2-äthoxy-6-methoxychinolin wurden mit 15 ccm konz. HCl unter Rückfluß 1.5 Stunden lang gekocht. Bei ganz analoger Aufarbeitung wie bei (i) wurden 195 mg (90% d. Th.) 4-Acetyl-6-methoxycarbostyryl erhalten.

4-Acetyl-6-nitro-3,4-dihydrocarbostyryl (Id)—300 mg Ib wurden unter guter Kühlung in 10 ccm konz. H_2SO_4 gelöst und ferner bis -5° gekühlt. Hierauf wurden 200 mg fein gepulvertes KNO_3 portionsweise unter Umrühren zugesetzt und noch 3 Stunden lang bei derselben Temperatur umgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, das Ausgeschiedene abgesaugt, mit 10%igem Ammoniak und dann mit H_2O gewaschen und aus CHCl_3 -MeOH umkristallisiert. 156 mg (42.1% d. Th.) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 255~257°(u. Zers.). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber.: C, 56.41; H, 4.30; N, 11.96. Gef.: C, 56.31; H, 4.60; N, 12.28.

α -Phenyl-6-methoxy-4-chinolinacetonitril (IV)—Zu einer mit Eis gekühlten Suspension von 1.8 g fein gepulvertem NaNH_2 auf 20 ccm Benzol wurden 4.7 g Benzylcyanid unter Umrühren eingetropft und 10 Minuten lang bei Zimmertemperatur umgerührt. Hierauf wurde eine Lösung von 3.86 g 4-Chlor-6-methoxychinolin in 20 ccm Benzol portionsweise unter Umrühren zugesetzt und 2 Stunden lang beim Erhitzen unter Rückfluß umgerührt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit einer geringen Menge Wasser zugesetzt, mit 10%iger Salzsäure unter Umrührung angesäuert und die obere Benzol-Schicht abdekantiert. Die HCl-Lösung und die harzige Ausscheidung wurden zusammen mit 10%iger Na_2CO_3 alkalisch gemacht und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit H_2O gewaschen und eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus EtOH-Äther 4.8 g Prismen vom Schmp. 134~136°. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ —Ber.: C, 78.81; H, 5.14; N, 10.21. Gef.: C, 78.62; H, 5.32; N, 10.29.

4-Benzoyl-6-methoxychinolin-1-oxyd (V)—Eine Lösung von 4.11 g V in 30 ccm Eisessig wurde mit 3 ccm von 30%igem H_2O_2 auf dem Wasserbad 3 Stunden lang bei 74~76° erhitzt und dann nach Zusatz von noch 2 ccm von 30%igem H_2O_2 4 Stunden lang bei derselben Temperatur weiter erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, mit 10%iger Natronlauge alkalisch gemacht und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Lösung wurde nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingeeengt und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Hierbei ergab die mit CHCl_3 eluierte Fraktion beim Umkristallisieren aus CHCl_3 -EtOH 2.95 g feine seidenartige Nadeln vom Schmp. 166~168°. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 71.95; H, 4.79; N, 4.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 71.57; H, 4.83; N, 4.91. Gef.: C, 71.71; H, 5.06; N, 4.96.

4-Benzoyl-2-chlor-6-methoxychinolin(VI)—i) Eine Lösung von 1.4 g V in 30 ccm wasserfreiem CHCl_3 wurde mit getrocknetem HCl-Gas gesättigt. Hierauf wurde 1.5 ccm POCl_3 zugesetzt und 1.5 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluß bei 75° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit 10%iger Natronlauge gewaschen, eingeeengt und durch eine 5 ccm Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Die mit CHCl_3

eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus EtOH 1.4 g gelbe Nadeln vom Schmp. 128~129°. $C_{17}H_{12}O_2NCl$ —Ber. : C, 68.56; H, 4.06; N, 4.71. Gef. : C, 68.05; H, 4.47; N, 4.86.

ii) Zu einer Lösung von 500 mg V in 6 ccm $CHCl_3$ wurde eine Lösung von 400 mg Tosylchlorid in 4 ccm $CHCl_3$ zugesetzt und 10 Minuten lang auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 2 ccm 10%iger Natronlauge zugesetzt und 30 Minuten lang umgeschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde durch Behandlung mit NH_4Cl ammoniak-alkalisch gemacht und umgeschüttelt. Die $CHCl_3$ -Schicht wurde eingeengt und durch eine 5 ccm Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Das $CHCl_3$ -Eluat ergab beim Umkristallisieren aus EtOH 410 mg VI vom Schmp. 128~129°.

Die nächste mit MeOH (2%)— $CHCl_3$ eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus $CHCl_3$ 20 mg (4% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 208°. Eine Mischprobe mit dem unten beschriebenen aus VI hergestellten Präparat von 4-Benzoyl-6-methoxycarbostyryl zeigt keine Schmelzpunktsenkung.

4-Benzoyl-6-methoxycarbostyryl (VII)—Eine Suspension von 595 mg VI in 60 ccm konz. HCl wurde unter Rückfluß 2 Stunden lang im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf einer Mischung von Eis und 28%igem Ammoniak gegossen, mit $CHCl_3$ extrahiert und die $CHCl_3$ -Lösung nach Einengen durch eine 7 ccm Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Die mit MeOH (2%)— $CHCl_3$ eluierte Fraktion ergab beim Umkristallisieren aus $CHCl_3$ 510 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 208°. $C_{17}H_{13}O_3N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber. : C, 70.82; H, 4.90; N, 4.86. Gef. : C, 70.61; H, 4.63; N, 5.29.

4-Benzoyl-6-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (Ie)—288 mg VII wurden in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 350 mg Zinkstaub unter Umrühren portionsweise zugesetzt und bei 40° noch 30 Minuten lang weiter umgerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat bei 60° unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenigem Wasser zugesetzt, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert. 200 mg hellgelbe Nadeln vom Schmp. 209~210°. $C_{17}H_{16}O_3N$ —Ber. : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Gef. : C, 72.70; H, 5.55; N, 5.06.

Herrn Prof. Wayland E. Noland der Universität Minnesota danken wir verbindlichst für die Überlassung des Präparates von 2-Methyl-5-nitro-3-indolessigsäure.

Zusammenfassung

In Fortsetzung der Versuche über die Ableitung von 3-Indolessigsäureestern aus den entsprechenden Chinolin-Derivaten wurden nun 3-Indolessigsäure-Derivate direkt aus 4-Acyldihydrocarbostyryl-Derivaten mit guter Ausbeute abgeleitet, indem man die letzteren mit 47%iger Bromwasserstoffsäure bzw. konz. Chlorwasserstoffsäure erhitzt.

(Eingegangen am 25. März 1966)