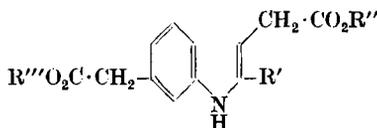
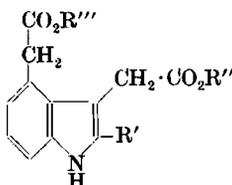
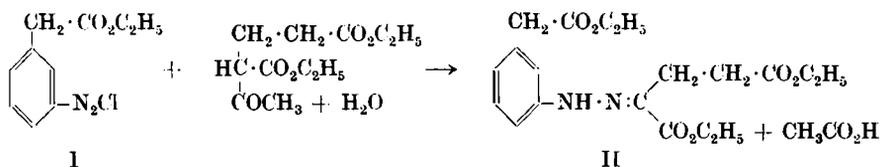


34. Hans Plieninger: Indolderivate, I. Mittel.: Die Synthese der Indol-diessigsäuren-(3.4) und -(3.6)

[Aus dem Forschungslaboratorium der Knoll A.G., Ludwigshafen a. Rhein]
(Eingegangen am 5. Dezember 1953)

Ausgehend von *m*-Nitro-benzaldehyd, wird unter Verwendung der Japp-Klingemann-Reaktion und der Fischer-Cyclisierung die Synthese der Indol-diessigsäuren-(3.4) und -(3.6) beschrieben. Die Säuren lassen sich zu den entsprechenden Dimethylindolen decarboxylieren.

Als Ausgangspunkt für Synthesen von Verbindungen mit Benz-indolinstruktur benötigten wir die Indol-diessigsäure-(3.4), die noch nicht beschrieben war. Dem nachstehenden Formelschema folgend, haben wir zuerst ein Isomerengemisch der Ester der Indol-carbonsäure-(2)-diessigsäure-(3.4) und -(3.6) (III) und (IV) synthetisiert, wobei wir für das Ausgangsmaterial, die *m*-Amino-phenylessigsäure, eine neue einfache Synthese ausgearbeitet haben.



- III: R' = CO₂C₂H₅; R'', R''' = C₂H₅ IV: R' = CO₂C₂H₅; R'', R''' = C₂H₅
 V: R' = CO₂H; R'', R''' = C₂H₅ VIII: R' = H; R'', R''' = H
 VI: R' = H; R'', R''' = C₂H₅
 VII: R' = H; R'', R''' = H

Reiner *m*-Nitrobenzaldehyd wurde mit Raney-Nickel bei 20–30° in sehr guter Ausbeute zu *m*-Amino-benzylalkohol reduziert¹⁾. Dessen *N*-Acetylverbindung ließ sich leicht in *m*-Acetamino-benzylchlorid und dieses in das Nitril verwandeln. Man kann auch, allerdings nicht so glatt, den *m*-Amino-benzylalkohol mit Thionylchlorid zu *m*-Amino-benzylchlorid-Hydrochlorid umsetzen und jetzt acetylieren. Das Nitril wurde unter Freilegung der Aminogruppe mit alkoholischem Chlorwasserstoff in *m*-Amino-phenylessigester verwandelt.

Die Verbindung wurde zu I diazotiert, mit Acetoglutarsäureester gekuppelt, und das entstandene Phenylhydrazon II nach E. Fischer zu einem Gemisch

¹⁾ Verwendet man nicht ganz reinen Aldehyd, so erhält man im wesentlichen Kondensationsprodukte, über die später berichtet werden soll.

isomerer „Indoltricarbonsäureester“ III und IV cyclisiert. Da aus dem rohen Isomerengemisch kein kristallisiertes Material gewonnen werden konnte, wurde energisch verseift und das Gemisch der Tricarbonsäuren zur Kristallisation gebracht. Die isomeren Verbindungen ließen sich in dieser Stufe nicht trennen, weswegen das gereinigte Material wiederum verestert wurde.

Der Ester schied beim Aufbewahren eine Verbindung vom Schmp. 99° ab. Dieser Ester wurde wiederum verseift und eine Probe der entstandenen Tricarbonsäure durch Erhitzen in siedendem Resorcin decarboxyliert. Dabei zeigte es sich, daß nicht nur, wie erwartet, die Carboxygruppe in 2-Stellung und die Essigsäure in 3-Stellung decarboxylieren, sondern daß auch der im Benzolring befindliche Essigsäure-Rest Kohlendioxyd abspaltet. Wir erhielten ein Dimethylindol vom Schmp. 115–116°. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung (bzw. des Pikrats) stimmte überein mit 3.4-Dimethyl-indol, das von W. A. Jacobs und W. C. Craig²⁾ dargestellt worden war.

Bei dem Tricarbonsäureester vom Schmp. 99° handelt es sich demnach um Indol-carbonsäure-(2)-diessigsäure-(3.4)-triäthylester (III).

Durch partielle Veresterung der Essigsäuregruppen zu V und Decarboxylierung der freien Carbonsäure in 2-Stellung, erhielten wir Indol-diessigsäure-(3.4)-äthylester (VI) und daraus die entsprechende Säure VII. Decarboxyliert man diese Säure, so erhält man ebenfalls Dimethylindol vom Schmp. 115°.

Aus der Mutterlauge des krist. Tricarbonsäureesters vom Schmp. 99° schieden sich nach längerem Stehenlassen Kristalle des isomeren Esters ab (Schmp. 69–71°). Wie im Versuchsteil näher beschrieben, wurde hieraus die Indol-diessigsäure-(3.6) (VIII) gewonnen, die sich zu 3.6-Dimethyl-indol vom Schmp. 96° decarboxylieren läßt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Indol-4- und -6-essigsäuren leicht decarboxylieren. Die Säuren sind vergleichbar der Naphthalin-essigsäure-(2), die bei der Destillation in 2-Methyl-naphthalin übergeht, während dagegen die Phenylessigsäure außerordentlich beständig ist.

Beschreibung der Versuche*)

m-Amino-benzylalkohol: 100 g reiner *m*-Nitro-benzaldehyd wurden in 1 l Methanol gelöst und bei Gegenwart von 30 g Raney-Nickel in einem Autoklaven mit gut wirkender Durchmischung (Magnetührautoklav von A. Hofer) bei 60 atü Wasserstoffdruck und Zimmertemp. hydriert. Nach 1 Stde. war die Reaktion beendet. Nach dem Filtrieren und Eindampfen des Methanols wurde mit wenig Äther versetzt, wobei *m*-Amino-benzylalkohol vom Schmp. 96–98° auskristallisierte. Ausb. 90%.

m-Acetamino-benzylalkohol: 24 g *m*-Amino-benzylalkohol wurden in 200 ccm Äther suspendiert und unter Rühren 22 g Acetanhydrid bei 20–30° tropfenweise zugegeben. Das Ausgangsmaterial ging in Lösung. Nach kurzer Zeit fiel ein Öl aus, das bald kristallisierte. Schmp. 110–112°; Ausb. 30 g.

m-Acetamino-benzylchlorid: 15 g *m*-Acetamino-benzylalkohol wurden unter Rühren in ein Gemisch von 25 ccm Äther und 25 ccm Thionylchlorid eingetragen. Bei 30–35° trat eine leichte Temperatursteigerung ein, wobei die Ausgangsverbindung in Lösung ging und sich eine neue krist. Verbindung abschied. Es handelte sich um das

²⁾ J. biol. Chemistry 128, 715 [1939].

*) Frau L. Horn danke ich für die gewissenhafte Durchführung der meisten Versuche.

Hydrochlorid des *m*-Acetamino-benzylchlorids. Nach kurzem Stehenlassen wurde die Verbindung abgesaugt und in Wasser suspendiert, wobei ein Öl gebildet wurde. Dieses wurde in Benzol gelöst, die Benzollösung getrocknet und mit wenig Petroläther zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 13.2 g einer Verbindung vom Schmp. 89–90°. Die Verbindung erzeugt Brennen auf der Haut.

$C_9H_{10}ONCl$ (183.6) Ber. C 59.00 H 5.48 N 7.65 Cl 19.30
Gef. C 58.88 H 5.50 N 7.62 Cl 19.33

m-Acetamino-benzylcyanid: 110 g *m*-Acetamino-benzylchlorid wurden in 2 l Aceton mit 70 g Kaliumcyanid und 5 g Kaliumjodid 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Vom Kaliumchlorid wurde abgesaugt und die Acetonlösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus verd. Alkohol kristallisiert. Schmp. 95–96°.

$C_{10}H_{10}ON_2$ (174.2) Ber. N 16.07 Gef. N 15.77

m-Amino-phenylessigsäure-äthylester: 22.5 g *m*-Acetamino-benzylcyanid wurden in 100 ccm 10-proz. alkohol. Salzsäure 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgeschiedene Ammoniumchlorid wurde abgesaugt und der Alkohol i. Vak. verdampft. Der Rückstand wurde mit Eis versetzt und sodaalkalisch gemacht, wobei sich ein Öl abschied. Das Öl wurde in Äther aufgenommen, dieser mehrmals gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der *m*-Amino-phenylessigester i. Vak. destilliert. Sdp._{0.5} 120–122°. Die Base wurde, da sie unbeständig war, in Äther gelöst und mit alkohol. Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt. Schmp. 127–130°. Ausb. 20 g.

$C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$ (215.6) Ber. C 55.60 H 6.54 N 6.50 Gef. C 55.64 H 6.55 N 6.90

Kondensation von *m*-Amino-phenylessigester über die Diazoverbindung mit Acetoglutarsäure-ester: 68 g des Esters wurden in 562 ccm 2*n*HCl gelöst. Dazu gab man bei –10° unter Rühren 28.1 g Natriumnitrit in 75 ccm Wasser (Lös. I). Inzwischen bereitete man eine Lösung von 38 g Ätznatron in 75 ccm Wasser und 562 ccm Alkohol und gab hierzu bei –20° 85.5 g Acetoglutarsäure-ester (Lös. II). Die filtrierte kalte Lös. I wurde nun unter Umschwenken in einem Schuß zu der Lös. II gegeben, wobei beide, vorher auf –20° abgekühlte Lösungen sich auf +10° erwärmten. Nach 30 Min. wurde mit viel Wasser verdünnt und mit Äther mehrmals extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeigt. Es blieb ein gelbes Öl zurück. Ausb. 128.5 g. Bei längerem Stehenlassen kristallisierte das Phenylhydrazon II teilweise. Eine Probe wurde umkristallisiert und zeigte den Schmp. 71–73°. Diese Probe wurde mit Natronlauge verseift und die freie Säure analysiert. Schmp. 175–177° (aus Alkohol).

$C_{13}H_{14}O_6N_2$ (294.2) Ber. C 53.06 H 4.79 N 9.51 Gef. C 53.10 H 5.08 N 9.52

„Fischer-Cyclisierung“: 120 g des Phenylhydrazons II wurden mit 250 ccm 10-proz. alkohol. Salzsäure 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nun wurde der Alkohol abdestilliert und die letzten Reste i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther versetzt, getrennt und die Ätherschicht mit Sodalösung extrahiert. Nach dem Verdampfen der getrockneten Ätherlösung verblieben 85.5 g Rückstand. Die Sodalösung enthielt noch etwa 30 g einer teilweise verseiften Verbindung, die später durch weitere Verseifung ebenfalls in ein Gemisch der isomeren „Tricarbonsäuren“ verwandelt werden konnte.

Verseifung des rohen „Tricarbonsäureesters“: 185 g „Tricarbonsäure-ester“ (III u. IV) wurden in 300 ccm Alkohol gelöst und auf dem Wasserbad mit einer Lösung von 90 g Ätznatron in 200 ccm Wasser vorsichtig verseift. Nachdem das Gemisch weitere 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt worden war, wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit 300 ccm Wasser verdünnt. Beim Ansäuern mit 40-proz. Schwefelsäure fiel ein Öl aus, das beim Verreiben mit Äther kristallisierte. Aus den wäßr. Mutterlaugen konnten noch größere Mengen an Tricarbonsäure-Gemisch durch Ansäuern gewonnen werden. Ausb. 120 g vom Schmp. 217–230°. Die Verbindung ist ziemlich gut wasserlöslich.

$C_{13}H_{11}O_6N$ (237.2) Ber. C 56.31 H 4.04 N 5.05 Gef. C 55.99 H 4.03 N 4.97

Rückveresterung des Tricarbonsäure-Gemisches: 90 g des Isomerengemisches wurden in 400 ccm 15-proz. alkohol. Salzsäure 10 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Nach der Aufarbeitung, wie sie bei der „Fischer-Cyclisierung“ beschrieben ist, wurden 120 g Ätherrückstand erhalten, der mit 50 ccm Hexan angerührt wurde. Nach längerem Stehenlassen kristallisierten ca. 20 g einer Verbindung vom Schmp. 99° aus dem Gemisch aus. Der Schmp. änderte sich beim Umkristallisieren aus Äther-Hexan nicht mehr („Tricarbonsäureester“ A, III). Nach längerem Stehenlassen schieden sich aus der Mutterlauge ca. 40 g krist. Ester aus, der einen Schmp. von 64–66° aufwies. Nach dem Umkristallisieren: Schmp. 69–71° („Tricarbonsäureester“ B, IV).

$C_{15}H_{25}O_6N$ (361.3) Ber. C 63.15 H 6.47 N 3.88 Gef. (A) C 62.96 H 6.38 N 4.06
Gef. (B) C 63.18 H 6.49 N 4.06

Indol-carbonsäure-(2)-diessigsäure-(3.4): 10 g „Tricarbonsäureester A“ (Schmp. 99°) wurden, wie beim Isomerengemisch beschrieben, verseift. Man erhielt eine Tricarbonsäure vom Schmp. 246–247°.

Decarboxylierung zu 3.4-Dimethyl-indol: 2 g der Säure wurden in 10 g Resorcin 2 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Eingießen in Wasser fiel ein Öl aus. Es wurde mit Äther versetzt und solange mit verd. Natronlauge extrahiert, bis die wäbr. Schicht hell blieb. Die Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand mit Wasserdampf abgetrieben. Im Destillat hatten sich krist. Blättchen vom Schmp. 100° abgeschieden. Durch Umkristallisieren aus Petroläther erhielten wir feine Blättchen vom Schmp. 114 bis 116°. Starker Geruch nach Indol. Pikrat: Schmp. 179–181°.

Partielle Rückveresterung zu Indol-carbonsäure-(2)-diessigsäure-(3.4)-diäthylester (V): 7 g der im vorletzten Versuch erhaltenen Säure wurden in 30 ccm Alkohol und 7 ccm alkohol. Salzsäure gelöst und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Eis fiel eine krist. Säure vom Schmp. 173° aus, die aus Alkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 175°. Ausb. 4.5 g.

$C_{17}H_{19}O_6N$ (333.2) Ber. C 61.25 H 5.73 N 4.20 Gef. C 62.14 H 6.00 N 4.39

Indol-diessigsäure-(3.4)-diäthylester (VI) und freie Säure (VII): 3.3 g der „Monocarbonsäure“ (V) wurden mit 15 g Resorcin solange zum Sieden erhitzt, bis keine Kohlensäure mehr entwickelt wurde. Das Gemisch wurde in Eis gegossen und mit Äther versetzt. Unter starker Kühlung wurde das Resorcin der Ätherlösung durch verd. Natronlauge entzogen. Nach dem Trocknen und Eindampfen hinterließ der Äther ein Öl (1.2 g), das beim längeren Aufbewahren im Kühlschrank kristallisierte. Aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 58–60°.

$C_{16}H_{19}O_4N$ (289.4) Ber. C 66.28 H 6.65 N 4.82 OC_2H_5 31.00
Gef. C 66.55 H 6.75 N 5.07 OC_2H_5 28.14

100 mg des Esters wurden mit Natronlauge verseift. Beim Ansäuern erhielten wir die Dicarbonsäure VII vom Schmp. 212°.

Indol-carbonsäure-(2)-diessigsäure-(3.6): 10 g „Tricarbonsäureester“ B (IV) vom Schmp. 69–71° wurden analog dem isomeren Ester verseift. Wir erhielten eine Tricarbonsäure vom Schmp. 238–242°. Beim Decarboxylieren dieser Säure in Resorcin erhielten wir ein Dimethylindol vom Schmp. 96° (3.6-Dimethyl-indol nach Jacobs²⁾ 93°). Misch-Schmp. mit dem 3.4-Dimethyl-indol (Schmp. 114°) 55–60°.

Indol-carbonsäure-(2)-diessigsäure-(3.6)-diäthylester: Die partielle Rückveresterung, die analog der isomeren Säure durchgeführt wurde, ergab eine Säure vom Schmp. 142–143°.

$C_{17}H_{19}O_6N$ (333.2) Ber. C 61.25 H 5.73 N 4.20 Gef. C 61.45 H 5.86 N 4.25

Indol-diessigsäure-(3.6)-diäthylester und freie Säure (VIII): Bei der Decarboxylierung wurde ein „Dicarbonsäureester“ vom Schmp. 70–71° erhalten, daraus durch Verseifung eine Dicarbonsäure vom Schmp. 205°.