

*R<sub>F</sub>*-Werte der hergestellten Pteridine

Verbindung	Lösungsmittelsystem*) a	b	c	d
6-Acetyl-isoxanthopterin (VI)	0.46	0.27	0.64	—
Isoxanthopterin-aldehyd-(6) (IX)	0.24	0.12	0.36	—
6-[ $\alpha$ -Brom-acetyl]-isoxanthopterin	0.58	0.16	0.65	—
6-[ $\alpha$ -Acetoxy-acetyl]-isoxanthopterin (VIII)	0.73	0.40	0.78	—
6-[ $\alpha$ -Hydroxy-acetyl]-isoxanthopterin	0.60	0.15	0.68	—
7-Hydroxy-biopterin (V)	0.54	0.13	0.62	—
6-[ $\alpha,\beta$ -Dioxo-propyl]-isoxanthopterin (X)	0.71	0.31	0.76	Zers.
6-[ $\beta,\gamma$ -Dihydroxy-propyl]-isoxanthopterin (XII)	0.52	0.07	0.57	0.29
$\alpha$ -[Isoxanthopteryl-(6)]- $\gamma$ -butyrolacton (XIII)	0.54	0.17	0.63	0.40
6-[ $\gamma$ -Hydroxy-propyl]-isoxanthopterin (XIV)	0.37	0.16	0.50	0.40

\*) *Lösungsmittelsysteme*: a) 3-proz. Ammoniumchloridlösung, b) *n*-Butanol/ Eisessig/ Wasser (4 : 1 : 1), c) 5-proz. Essigsäure, d) Äthanol/ *n*-Butanol/ konz. Ammoniak/ Wasser (50 : 15 : 10 : 25).

Es wurde das Papier SCHLEICHER & SCHÜLL 2043 a verwendet und nach der absteigenden Methode gearbeitet. Die angegebenen *R<sub>F</sub>*-Werte stellen Mittelwerte dar, der Isoxanthopterin-aldehyd-(6) neigt in Ammoniumchloridlösung zur Schwanzbildung.

## HANS-JOACHIM TEUBER und KARL SCHNEE

Zur Frage des Ringschlusses bei der Indolsynthese  
nach Bischler mit *m*-Aminophenol

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 28. Mai 1958)

Die durch Kondensation von *m*-Aminophenol oder *m*-Anisidin mit Benzoin gebildeten Derivate des 2.3-Diphenyl-indols enthalten die Hydroxy- bzw. Methoxygruppe in 4- und nicht in 6-Stellung.

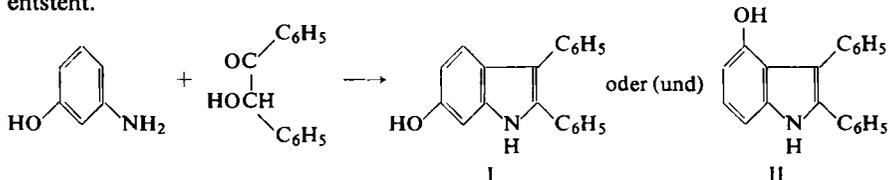
Im Zusammenhang mit Versuchen zur Indolsynthese nach BISCHLER<sup>1)</sup> ergab sich für uns die Frage, ob bei der Kondensation von *m*-Aminophenol bzw. *m*-Anisidin mit  $\alpha$ -Hydroxyketonen, wie z. B. Benzoin, 4- oder 6-Hydroxy-(Methoxy-)indole entstehen. 6-Hydroxy-indole waren für uns von Interesse, da aus ihnen bei der Oxydation mit Kalium-nitrosodisulfonat 5.6- oder 6.7-Indolchinone gebildet werden sollten.

F. BALLAUF und A. SCHMELZER<sup>2)</sup> haben erstmals *m*-Aminophenol mit Benzoin kondensiert und ein Produkt vom Schmp. 168° isoliert, das sie als 6-Hydroxy-2.3-diphenyl-indol (I) ansahen, ohne diese Annahme zu begründen.

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. P. L. JULIAN, E. W. MEYER und H. C. PRINTY, *Heterocyclic Compounds* (R. C. ELDERFIELD), Bd. 3, S. 22, John Wiley & Sons, New York 1952.

<sup>2)</sup> IG-FARBENINDUSTRIE AG., Dtsch. Reichs-Pat. Nr. 533471; Friedländer 18, 639 [1931].

Die Oxydation mit dem Fremyschen Salz ließ uns vermuten, daß das Produkt vom Schmp. 168° die Verbindung II sein könnte, da ein rotes *para*-, kein *ortho*-Chinon entsteht.



In jüngster Zeit haben A. H. ORR und M. TOMLINSON<sup>3)</sup> einen indirekten Beweis zu Gunsten der Struktur I geführt, der mit unseren Beobachtungen<sup>4)</sup> nicht übereinstimmt; wir teilen daher diese im folgenden auszugsweise mit. Die Formeln auf S. 2091 zeigen die von uns durchgeführten Reaktionen.

Wir haben uns zunächst überzeugt, daß die Kondensation von *m*-Aminophenol mit Benzoin das Produkt vom Schmp. 168° liefert, das BALLAUF und SCHMELZER sowie ORR und TOMLINSON erhalten haben, ferner, daß der Ringschluß mit *m*-Anisidin in derselben Weise wie mit *m*-Aminophenol erfolgt. In der Tat können die in beiden Fällen erhaltenen Produkte wechselseitig ineinander übergeführt werden durch Methylierung mit Dimethylsulfat einerseits bzw. durch Ätherspaltung mit Aluminiumchlorid andererseits. Das auf diesen zwei Wegen dargestellte Methoxy-2,3-diphenylindol schmilzt bei 202–203°.

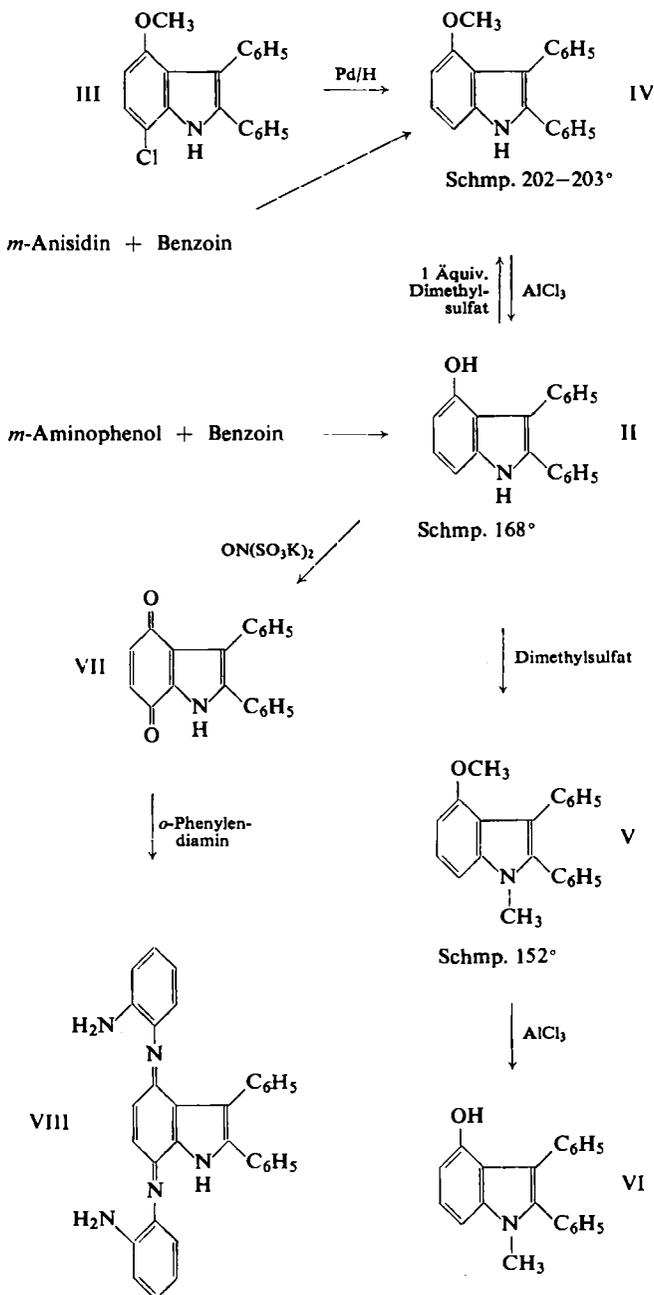
ORR und TOMLINSON<sup>3)</sup> haben durch Enthalogenerung von 7-Chlor-4-methoxy-2,3-diphenylindol (III) mit Palladium-Kohle ein authentisches 4-Methoxy-2,3-diphenylindol bereitet (keine Ausbeutenangabe). Dieser Stoff schmilzt nach den Autoren bei 147–148°. Da das Kondensationsprodukt aus *m*-Aminophenol und Benzoin (Schmp. 168°) nach Methylieren mit je einem Äquivalent Dimethylsulfat und Alkali bei 206–207° schmilzt, schließen die Verfasser, daß dieser Stoff kein 4-Methoxyindol sein könne, sondern daß die 6-Methoxy-Verbindung vorläge. Der direkte Beweis wurde jedoch nicht geführt, d. h. es wurde nicht versucht, die 4-Methoxy-Verbindung vom Schmp. 147–148° zum *m*-Aminophenol-Produkt vom Schmp. 168° zu entmethylieren.

Wir haben daher auf dem gleichen Wege wie die Autoren authentisches 4-Methoxy-2,3-diphenylindol dargestellt, haben jedoch bei der Enthalogenerung (III → IV) statt der Substanz vom Schmp. 147–148° eine solche vom Schmp. 202° in 28-proz. Ausbeute erhalten. Sie ist mit dem Produkt der Bischler-Synthese aus *m*-Anisidin identisch. Da letzteres auch durch Methylierung aus dem mit *m*-Aminophenol dargestellten Hydroxyindol vom Schmp. 168° bereitet werden kann, ist dieses die 4-Hydroxy-Verbindung II.

Um vielleicht einen Anhaltspunkt für die Struktur der bei 147–148° schmelzenden Substanz zu gewinnen, wurden die Verbindungen II und IV mit Dimethylsulfat per-

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. [London] 1957, 5097. Vgl. auch D. W. OCKENDEN und K. SCHOFIELD, ebenda 1957, 3175.

<sup>4)</sup> Z. Tl. gemeinsam mit Hrn. Dr. G. STAIGER. Dieser konnte zeigen, daß bei der Darstellung des Hydroxy-5-methyl-2,3-diphenylindols nach BISCHLER ebenfalls die 4- und nicht die 6-Hydroxy-Verbindung entsteht.



methyliert. Sowohl aus 4-Hydroxy- als auch aus 4-Methoxy-2.3-diphenyl-indol wurde identisches 4-Methoxy-1-methyl-2.3-diphenyl-indol (V) vom Schmp. 152° isoliert. V ließ sich mit Aluminiumchlorid zum 1-Methyl-4-hydroxy-Derivat VI spalten.

Eine Erklärung für die von den angelsächsischen Autoren erhaltene Verbindung vom Schmp. 147–148° können wir nicht geben. Der Stoff ist trotz des ähnlichen Schmelzpunkts vermutlich nicht mit dem Dimethylderivat V identisch, obwohl die Analyse (abgesehen vom Wasserstoffwert) diese Möglichkeit nicht ausschließt; denn eine Wanderung von Methylgruppen unter der Einwirkung von Palladium wäre ungewöhnlich. Da wir IV in nur 28-proz. Ausbeute erhalten konnten, verläuft die Enthaloxygenierung mit Palladium möglicherweise nicht einheitlich.

Durch Oxydation mit Kalium-nitrosodisulfonat geht II zu 87 % in ein rotes Chinon (VII) über, das auf Grund des Absorptionsspektrums<sup>5)</sup> und der Kondensation mit *o*-Phenylendiamin, die ein Di-anil (VIII) und kein Phenazin liefert, *p*-chinoid sein muß. Es macht aus angesäuerter Jodidlösung Jod frei. Das Monosemicarbazon wurde mit Platinwasserstoff reduziert und dann mit Kalium-nitrosodisulfonat oxydiert, wodurch das ursprüngliche, rote Semicarbazon zurückerhalten wurde. Ein neues Sauerstoffatom ließ sich so nicht einführen.

Die Bischler-Synthese wurde gegenüber der in der Literatur angegebenen Arbeitsweise (Amin-Überschuß) abgeändert, indem äquivalente Mengen Amin oder Aminhydrochlorid und Hydroxyketon kondensiert wurden. Aus *m*-Anisidin wurden so 94 % 4-Methoxy-, aus *m*-Aminophenol 39 % 4-Hydroxy-2.3-diphenyl-indol gewonnen.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Chlor-5-methoxy-anilin*: 50 g *4-Chlor-3-nitro-1-methoxy-benzol*\*) , gelöst in 300 ccm Äthanol, werden mit Raney-Nickel im Autoklaven bei 80° hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand mit Äther aufgenommen und HCl eingeleitet, wobei das *Hydrochlorid* vom Schmp. 208° (Zers.) ausfällt. Ausb. 43 g (81 % d. Th.).

*7-Chlor-4-methoxy-2.3-diphenyl-indol (III)*: Ein Gemisch von 19.3 g *2-Chlor-5-methoxy-anilin-hydrochlorid* mit 21.2 g *Benzoin* wird langsam auf 200° erhitzt. Nach beendeter Wasserentwicklung gibt man 1 ccm konz. Salzsäure zu der Schmelze und reibt diese nach dem Abkühlen mit Methanol an. Das isolierte Produkt vom Schmp. 102° ist die „ringoffene“ Verbindung<sup>3)</sup> *2-Chlor-5-methoxy-N-[ $\alpha$ -phenyl-phenacyl]-anilin*. 13 g davon werden nach ORR und TOMLINSON<sup>3)</sup> mit 6 g *2-Chlor-5-methoxy-anilin-hydrochlorid* 10 Stdn. auf 200–210° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird mit Benzol aufgenommen, mit verd. Salzsäure gewaschen und die getrocknete Benzollösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird bei 4 Torr destilliert; eine Wiederholung dieser Operation bei 230°/15 Torr (Badtemp.) liefert völlig farbloses III, das nach der Destillation bei 67–69° sintert, während ORR und TOMLINSON für die nicht destillierte Verbindung 129° angeben.

#### *4-Methoxy-2.3-diphenyl-indol (IV)*<sup>3)</sup>

a) 1 g III wird unter Durchleiten von *Wasserstoff* mit Pd/Tierkohle in 200 ccm Mesitylen unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration vom Katalysator wird das Mesitylen i. Vak. abgedampft. Der Aceton-Auszug hinterläßt nach Eindunsten einen teilweise kristallinen Sirup, der beim Anreiben mit Benzol erstarrt. IV schmilzt bei 198°, aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 202°, nach Schmp., Misch-Schmp. und UV-Spektrum mit dem aus *m*-Anisidin und Benzoin dargestellten 4-Methoxy-2.3-diphenyl-indol identisch. Ausb. 250 mg (28 % d. Th.).

<sup>5)</sup> Eine ausführliche Mitteilung über Indol-*p*-chinone erscheint demnächst.

\*) Von den FARBERWERKEN HOECHST AG. zur Verfügung gestellt.

Absorptionsspektrum (in Methanol):  $\lambda_{\max}$  205, 225, 256, 324  $\mu$ . (in dieser Reihenfolge abnehmende Extinktionen);  $\lambda_{\min}$  215, 248, 277  $\mu$ .

b) 4.5 g *m*-Anisidin-hydrochlorid werden mit 6.3 g Benzoin im Aluminiumbad langsam auf 200° erhitzt. Nach Abklingen der von 120° ab einsetzenden lebhaften Wasserentwicklung, gibt man bei 200° 3 Tropfen konz. Salzsäure hinzu. Unter starkem Aufschäumen vollzieht sich der Ringschluß zum Indol. Nach dem Erkalten wird mit Methanol angerieben, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. IV schmilzt bei 202–203° (unkorr.) und bildet schwach grünliche Prismen. Ausb. 8 g (94% d. Th.). Zur Analyse wird bei 40°/12 Torr getrocknet.

$C_{21}H_{17}NO$  (299.4) Ber. C 84.23 H 5.72 N 4.68 Gef. C 84.19 H 5.80 N 4.47

Absorptionsspektrum (in Methanol):  $\lambda_{\max}$  205, 224, 256, 323  $\mu$ ,  $\lambda_{\min}$  215, 248, 278  $\mu$ .

#### 4-Hydroxy-2.3-diphenyl-indol (II)

a) aus 4-Methoxy-2.3-diphenyl-indol (IV): Die Lösung von 3 g IV in 50 ccm Benzol wird mit 9 g Aluminiumchlorid 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Stickstoffatmosphäre). Dann wird auf Eis gegossen, mit konz. Salzsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Der Äther-Benzol-extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Da die Hydroxyverbindung aus der benzolischen Restlösung nicht kristallisierte, wurde zur Trockne gebracht. Hierbei erhält man II als schwach gelbes Kristallpulver vom Schmp. 148°, das nach Aufschlännen in Benzol völlig farblos ist und bei 168° schmilzt. Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 168°. Ausb. 2.1 g (73% d. Th.).

Bei der Methylierung mit je 1 Äquiv. Dimethylsulfat und Alkali wurde wieder 4-Methoxy-2.3-diphenyl-indol vom Schmp. 202–203° gewonnen (Ausb. 66% d. Th.).

b) aus *m*-Aminophenol: 5.4 g *m*-Aminophenol werden mit 10.6 g Benzoin 1 Stde. auf 160° erhitzt. Nach beendeter Wasserabscheidung gibt man etwa 3 Tropfen konz. Salzsäure zu der klaren Schmelze und hält noch 30 Min. bei 160°. Nach dem Erkalten wird mit Äther aufgenommen und an Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Die chromatographierte Ätherlösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Anreiben mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Zur Reinigung sublimiert man bei 225–230°/12 Torr. II schmilzt bei 76–84°, erstarrt wieder und schmilzt dann erst bei 167°. Ausb. 5.5 g (39% d. Th.). Zur Analyse wird bei 20°/12 Torr getrocknet.

$C_{20}H_{15}NO$  (285.3) Ber. C 84.20 H 5.30 N 4.90 Gef. C 84.15 H 5.57 N 4.85

Die hoch und tief schmelzende Form der Hydroxyverbindung zeigt im Papierchromatogramm (Lösungsmittel H)\*) den gleichen  $R_F$ -Wert und dieselbe UV-Fluoreszenz. Auch die UV-Spektren sind identisch.

2.3-Diphenyl-indolchinon-(4.7) (VII): 285 mg II, in 15 ccm Aceton gelöst, werden mit der Lösung von 600 mg Kalium-nitrosodisulfonat in 5 ccm  $m/6$   $KH_2PO_4$  und 30 ccm Wasser oxydiert. Fast augenblicklich fallen rote Nadeln aus, die nach 30 Min. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit Methanol gedeckt werden. Zur Analyse wird aus Aceton + Wasser umkristallisiert und bei 40°/12 Torr getrocknet. Schmp. 235°. Ausb. 260 mg (87% d. Th.).

$C_{20}H_{13}NO_2$  (299.3) Ber. C 80.26 H 4.38 N 4.68 Gef. C 80.22 H 4.39 N 4.87

Monosemicarbazon: Die Lösung von 300 mg VII in 60 ccm Methanol wird in Gegenwart von Natriumacetat mit 111 mg Semicarbazid-hydrochlorid in 20 ccm Methanol/Wasser (1:1) versetzt. Die filtrierte Reaktionslösung hellt sich nach kurzer Zeit auf, wobei allmählich

\*) sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser (75:15:10 Vol.-Tle.).

braunrote Nadeln kristallisieren, Schmp. 258° (Zers.); Ausb. nahezu quantitativ. Nach Trocknen bei 40°/12 Torr gibt das Monosemicarbazon folgende Analysenwerte:

$C_{21}H_{16}N_4O_2$  (356.4) Ber. C 70.76 H 4.53 N 15.72 Gef. C 70.69 H 4.61 N 15.63

*Reduktion des Semicarbazons und Oxydation mit Kalium-nitrosodisulfonat:* Die Lösung von 500 mg VII-Monosemicarbazon in 200 ccm Methanol wird mit  $PtO_2$  und Wasserstoff geschüttelt. Nach 3 Min. wird die nunmehr zitronengelbe Lösung filtriert und mit 1 g Kalium-nitrosodisulfonat in 20 ccm  $m/6$   $KH_2PO_4$  und 80 ccm Wasser oxydiert. Dabei fällt ein ziegelrotes krist. Pulver aus, das mit Wasser und dann mit Methanol gewaschen wird. Es löst sich in Aceton gelb; die Gelbfärbung verschwindet mit Dithionit. Die Substanz ist in Benzol wenig löslich (gelb), etwas besser in Methanol, in Essigester und Pyridin gut löslich (rot). Die Lösungsfarbe ist in Essigester gegen Natronlauge beständig, beim Ansäuern mit konz. Salzsäure schlägt sie nach Rotviolett um, und die Verbindung geht rotviolett in die wäßrige Phase. Nach Zugeben von Zinngranalien tritt vollständige Entfärbung ein.

Die Ausbeute an oxydiertem Produkt ist nahezu quantitativ. Schmp. 259° (Zers.), Misch-Schmp. mit dem Ausgangs-Semicarbazon 258° (Zers.). Auch der Gehalt an C, H und N entsprach dem Ausgangs-Semicarbazon (Gef. C 70.72 H 4.81 N 15.52).

*o.o'-Diamino-dianil des 2.3-Diphenyl-indolchinons-(4.7) (VIII):* 300 mg VII werden mit 108 mg *o*-Phenylendiamin in 50 ccm Pyridin 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel dampft man i. Vak. ab, kocht mit wenig Benzol auf und filtriert. Das so von einer dunkelroten Verunreinigung befreite gelbbraune Reaktionsprodukt wird in Pyridin an Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Eluat wird auf wenige ccm eingengt und nach und nach mit einigen Tropfen Methanol versetzt, wodurch das Dianil als gelbes Kristallpulver ausfällt. VIII löst sich hellblau in Säuren und schmilzt bei 318–320° (ab 306° Sintern). Ausb. 60 mg (25% d. Th., bezogen auf *o*-Phenylendiamin). Nach Trocknen bei 40°/12 Torr kein Verlust bei 80°/Hochvak.

$C_{32}H_{25}N_5$  (479.6) Ber. C 80.14 H 5.25 N 14.60 Gef. C 80.42 H 4.90 N 14.47

#### *4-Methoxy-1-methyl-2.3-diphenyl-indol (V)*

a) Die Lösung von 2 g IV in 15 ccm Aceton wird mit 8 ccm 66-proz. Kalilauge unterschichtet und tropfenweise mit 5 g Dimethylsulfat methyliert. Durch Verdünnen mit Wasser erhält man 2 g V in farblosen Nadelchen vom Schmp. 152°.

b) Die Lösung von 1.7 g II in 20 ccm Aceton wird mit 6 ccm 66-proz. Kalilauge versetzt und mit 7.5 g Dimethylsulfat methyliert. Beim Verdünnen mit Wasser scheiden sich 1.4 g V ab; farblose Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 151°. Misch-Schmp. mit dem aus IV hergestellten Produkt 152°. Zur Analyse wird bei 40°/12 Torr getrocknet.

$C_{22}H_{19}NO$  (313.4) Ber. C 84.29 H 6.11 N 4.46 Gef. C 84.20 H 6.07 N 4.43

*4-Hydroxy-1-methyl-2.3-diphenyl-indol (VI):* Die Lösung von 1.5 g 4-Methoxy-1-methyl-2.3-diphenyl-indol in 50 ccm gereinigtem Benzol wird mit 4 g Aluminiumchlorid in Gegenwart von Stickstoff 12 Stdn. gekocht. Aufgearbeitet wird wie beim 4-Hydroxy-2.3-diphenyl-indol beschrieben. Aus dem stark eingengten Benzol-Ätherextrakt kristallisiert die Hydroxyverbindung beim Erkalten. Farblose, in der Aufsicht bläulich schimmernde Nadelchen (aus Benzol) vom Schmp. 199–200°. Ausb. 1.2 g (83% d. Th.). Zur Analyse wird bei 40°/12 Torr getrocknet.

$C_{21}H_{17}NO$  (299.4) Ber. C 84.24 H 5.72 N 4.67 Gef. C 84.18 H 5.86 N 4.61