

HANS-J. TEUBER und OTTO GLOSAUER\*)

Reaktionen mit Nitrosodisulfonat, XXVIII<sup>1)</sup>

## Indolringschluß bei der Oxydation eines Monohydroxy-phenäthylamin-Derivats

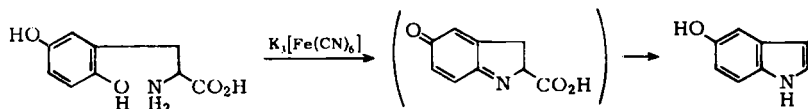
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 22. Februar 1965)

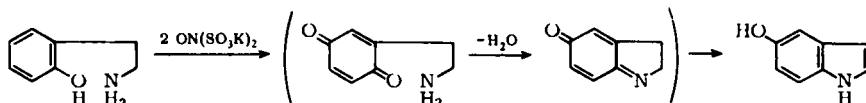
Durch Oxydation von 1-Amino-1-phenyl-2-[2-hydroxy-phenyl]-äthan-hydrochlorid mit Kalium-nitrosodisulfonat entstehen 5-Hydroxy-2-phenyl-indol und 2-Phenyl-indol-chinon-(4.5)

Nachdem durch Oxydation von 5-Hydroxy-indolen mit Kalium-nitrosodisulfonat erstmals *o*-Chinone des vollaromatischen Indolylsystems<sup>2)</sup> zugänglich geworden waren, bestand Interesse an einer vereinfachten Darstellung jener Hydroxyverbindungen unter Einsparung der von uns verwendeten Indolin-Zwischenstufe<sup>2)</sup>.

Um zu Hydroxyindolen zu gelangen, kann man sich der FISCHERSCHEN oder REISSERTSCHEN Indol-Synthese bedienen, jedoch kommt auch eine Cyclisierung in Betracht, die spontan eintritt, wenn man Brenzcatechin- oder Hydrochinon-Abkömmlinge, die eine Äthylamin-Seitenkette enthalten, dehydriert: Über die Zwischenstufe eines *o*- oder *p*-Chinons sowie eines entsprechenden, unter Wasseraustritt gebildeten Chinonimins wird ein Indolring geschlossen<sup>3)</sup>:



Da Kalium-nitrosodisulfonat einwertige Phenole in Chinone umwandelt, war es nahe-liegend, Hydrochinone des vorstehenden Typs durch besser zugängliche Monohydroxy-Verbindungen zu ersetzen. Die Einwirkung des Fremyschen Radikals sollte dann ebenso zu 5-Hydroxy-indolen führen wie im obigen Beispiel die Umsetzung mit  $K_3[Fe(CN)_6]$ :



Wir untersuchten die Synthese des bekannten 5-Hydroxy-2-phenyl-indols. Das aus dem entsprechenden Nitrostyrol-Derivat durch katalytische Hydrierung gewonnene

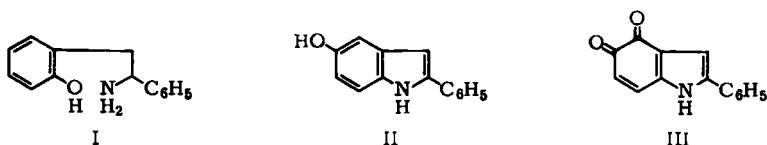
\*) Jetzige Anschrift: Chemische Werke Hüls AG, Marl.

1) XXVII. Mitteil.: H.-J. TEUBER und O. GLOSAUER, Chem. Ber. **98**, 2643 [1965], vorstehend.

2) H.-J. TEUBER und G. STAIGER, Chem. Ber. **87**, 1251 [1954]; **88** 1066 [1955]; **89**, 489 [1956].

3) R. I. T. CROMARTIE und J. HARLEY-MASON, J. chem. Soc. [London] **1952**, 2525. Die bekannte Indolsynthese aus *p*-Chinonen und  $\beta$ -Amino-crotonensäureester (C. D. NENITZESCU) gehorcht dem gleichen Prinzip. Bei der Dehydrierung des 3.4-Dihydroxy-phenylalanins hingegen wird die Aminogruppe an den chinoiden Ring ohne Wasserabspaltung addiert; J. D. BU'LOCK und J. HARLEY-MASON, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2248.

Amin I<sup>4)</sup> reagiert unter den üblichen Bedingungen mit 2 Moll. Nitrosodisulfonat jedoch über die Stufe des Hydroxyindols II hinaus weiter zum rotviolettten Chinon III, das sich sofort abscheidet.



Da die Ausbeute an III nur 30–40% beträgt, wird nur etwa die Hälfte des Phenols I umgesetzt. Verdoppelt man die Menge an Oxydationsmittel (4 Moll.), so ist auch die Ausbeute an III doppelt so hoch (72%). Offenbar reagiert das Hydroxyindol II zum *o*-Chinon III schneller weiter, als I in II übergeht.

Über den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Umwandlung I → II können wir noch keine Aussage machen. Vermutlich stellt die Oxydation von I zum entsprechenden *p*-Chinon und nicht die anschließende Ringschlußreaktion zum cyclischen Chinonimin den langsameren Vorgang dar. Um jene zu begünstigen, sind wir bereits von einem Phenäthylamin-Derivat ausgegangen, dessen Hydroxylfunktion sich in *o*-, nicht in *m*-Stellung zur Seitenkette befindet: In I sind die Nachbarstellungen zur neu einzuführenden Sauerstofffunktion unbesetzt, was sich erfahrungsgemäß günstig auswirkt<sup>5)</sup>.

Unter abgeänderten Bedingungen, nämlich Oxydation des Hydroxyamins I mit 2 Moll. Kalium-nitrosodisulfonat in 0.5–1 *n* CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, wobei durch Chloroform-Extraktion für die sofortige Entfernung der Umsetzungsprodukte aus dem Reaktionsgemisch gesorgt wird, gelingt es jedoch, 5-Hydroxy-2-phenyl-indol (II) in 20–30-proz. Ausbeute zu isolieren. Die vorübergehende, intensive Olivgrünfärbung der Chloroformlösung dürfte auf die zunächst eintretende *p*-Chinon- oder *p*-Chinonimin-Bildung zurückzuführen sein. Wir nehmen an, daß in saurer Lösung die Ringschlußreaktion verzögert, die *p*-Chinonbildung jedoch beschleunigt ist. Da das Hydroxyindol II auch autoxydabel ist, arbeitet man zweckmäßig unter Stickstoff.

Es soll versucht werden, Serotonin nach diesem Verfahren darzustellen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, danken wir für eine Beihilfe.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Phenyl-indol-chinon-(4.5) (III) aus 1-Amino-1-phenyl-2-[2-hydroxy-phenyl]-äthan (I):* 500 mg (2.00 mMol) *l*-Hydrochlorid (Schmp. 221–223°) in 20 ccm Wasser werden mit 2.4 g (8.8 mMol) Kalium-nitrosodisulfonat in 120 ccm *m*/15 Phosphat-Puffer (pH 7) versetzt. Bereits nach einer Min. beginnt die rotviolette Lösung sich zu trüben und einen rotbraunen, amorphen Stoff abzuscheiden. Sofortige Chloroform-Extraktion (5mal 40 ccm), bei der ein Teil des abgeschiedenen Produkts ungelöst bleibt, ergibt nach Trocknen und Eindampfen

<sup>4)</sup> W. D. MCPHEE, E. S. ERICKSON JR. und U. J. SALVADOR, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1866 [1946].

<sup>5)</sup> H.-J. TEUBER und W. RAU, *Chem. Ber.* **86**, 1039 [1953].

<sup>6)</sup> Die im Schwefelsäure-Apparat bestimmten Schmelzpunkte sind unkorrigiert; Schmelzpunktsbestimmung oberhalb von 250° im Linström-Block.

320 mg (72%) rotbraunes, kristallines *Chinon III*, das nach wiederholtem Umlösen aus Aceton/Wasser in blauviolettten Kristallen anfällt. Schmp.  $> 360^{\circ}$  (Lit.<sup>2</sup>): Schmp.  $> 305^{\circ}$ .

$C_{14}H_9NO_2$  (223.2) Ber. C 75.32 H 4.06 Gef. C 75.56 H 4.56

*5-Hydroxy-2-phenyl-indol (II) aus I*: In einem Schütteltrichter wird die Lösung von 2.0 g (8.0 mMol) *1-Hydrochlorid* in 125 ccm 2*n*  $CH_3CO_2H$  mit 100 ccm Chloroform unterschichtet und, unter Stickstoff, mit der frisch bereiteten Lösung von 5.0 g *Kalium-nitrosodisulfonat* in 250 ccm Wasser versetzt (Farbumschlag über Rotviolett und Rotgelb nach Gelbbraun). Man schüttelt sofort kräftig durch, wobei die Chloroformschicht olivgrün wird, trennt ab, und extrahiert noch zweimal mit je 50 ccm Chloroform. Die vereinigten Auszüge, über Natriumsulfat getrocknet, werden allmählich rotbraun. Beim Eindampfen i. Vak. erhält man 785 mg farblose bis rotbraune Kristalle von *5-Hydroxy-2-phenyl-indol (II)*. Die Ausbeute läßt sich durch öfteres Auschloroformieren sowie durch nachträgliches Abstumpfen mit Natriumhydrogencarbonat erhöhen.

Das rohe Oxydationsprodukt wird in viel absol. Äther aufgenommen, wobei von ungelösten, rotbraunen Anteilen abfiltriert wird. Man chromatographiert an Aluminiumoxyd und gewinnt so 535 mg (25.5%) *II* vom Schmp.  $238-239^{\circ}$ . Nach zweimaligem Sublimieren i. Vak. Schmp.  $240-241^{\circ}$  (Lit.<sup>2</sup>): Schmp.  $241^{\circ}$ .

$C_{14}H_{11}NO$  (209.2) Ber. C 80.36 H 5.30 N 6.61 Gef. C 80.52 H 5.44 N 6.40

[77/65]