

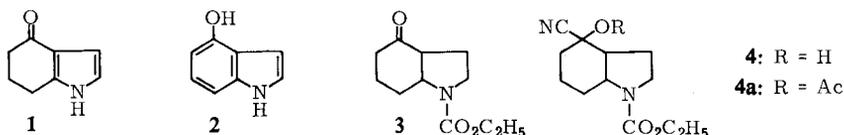
Hans Plieninger und Klaus Klinga

Notiz zur Darstellung des 4-Hydroxy- und 4-Cyan-indols

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 10. Februar 1968)

Wir fanden, daß man das dem mexikanischen Zauberpilz *Psilocybe aztecorum* zugrunde liegende 4-Hydroxy-indol (**2**) einfacher als bisher^{1,2} aus 4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (**1**)³ durch Dehydrierung mit Palladium/Kohle in 57proz. Ausbeute gewinnen kann.

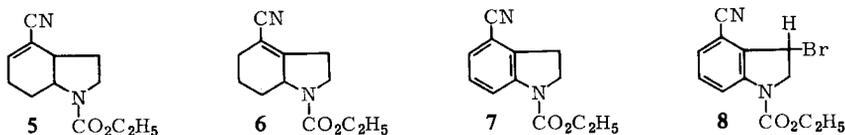


Außerdem fanden wir eine neue Darstellung für 4-Cyan-indol, das für die Synthese des 4-[3.3-Dimethyl-allyl]-tryptophans⁴) als Ausgangsmaterial dient.

Wir gingen von 4-Oxo-N-äthoxycarbonyl-perhydro-indol (**3**) aus, das nach *Dolfini*⁵) aus Δ^2 -Cyclohexenon gut zugänglich ist. Das Keton kann nach *Albert*⁶) in 94proz. Ausbeute in das Cyanhydrin **4** verwandelt werden. Diese Verbindung zeigt ungewöhnliche Eigenschaften. Sie hat einen relativ hohen Schmp. von 144°, zeigt im IR-Spektrum keine Nitrilbande⁷) und verändert sich beim Kochen mit konz. Salzsäure nicht.

Daß es sich um das Cyanhydrin **4** handelt, geht aus der OH-Bande im IR-Spektrum, der Analyse und der Rückspaltung zum Keton **3** und Blausäure im Massenspektrometer eindeutig hervor. Auch mit Alkali erfolgt Rückspaltung. Aus **4** kann man mit Acetanhydrid und konz. Schwefelsäure das O-Acetylderivat **4a** herstellen, das ebenfalls keine Nitrilbande zeigt.

Durch Kochen mit Thionylchlorid und etwas Dimethylformamid kann man aus **4** Wasser zum ungesättigten Nitril **5** abspalten (Ausb. 70%). Im IR-Spektrum sieht man eine Nitrilbande bei 2200/cm. Im NMR-Spektrum entscheidet ein Triplett bei τ 3.25 (Methinproton mit CH₂-Nachbar) für die Struktur **5** und gegen **6**.



2.3-Dichlor-5.6-dicyan-benzochinon-(1.4)⁸) in siedendem Benzol dehydriert **5** in 56proz. Ausbeute zum 1-Äthoxycarbonyl-4-cyan-indolin (**7**). Die weitere Dehydrierung gelingt weder durch einen Überschuß des Chinons in höher siedenden Lösungsmitteln, noch mit Palladium-Katalysatoren. Offenbar stört die Äthoxycarbonylgruppe.

¹) R. J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorana und A. Robertson, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1605.

²) A. Stoll, F. Troxler, J. Peyer und A. Hofmann, Helv. chim. Acta **38**, 1452 (1955).

³) H. Stetter und R. Lauterbach, Liebigs Ann. Chem. **655**, 20 (1966).

⁴) H. Plieninger, H. Höbel und V. Liede, Chem. Ber. **96**, 1618 (1963).

⁵) X. J. F. Dolfini, Tetrahedron Letters [London] **25**, 2053 (1965).

⁶) A. Albert, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 1383 (1916).

⁷) Vgl. R. E. Kitson und N. E. Griffith, Analytic. Chem. **24**, 334 (1952).

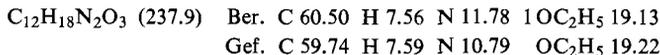
⁸) Vgl. D. Walker und J. D. Hiebert, Chem. Reviews **67**, 153 (1967).

Um zum 4-Cyan-indol zu kommen, muß man **7** mit Bromsuccinimid bromieren und das Rohprodukt (vermutlich **8**) nach *Holysz*⁹⁾ dehydrobromieren, wobei außer HBr die Äthoxycarbonylgruppe vom Stickstoff abgespalten wird. Hierbei entsteht in 60proz. Ausbeute 4-Cyan-indol (IR-Vergleich mit authent. Material).

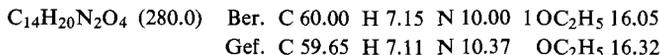
Beschreibung der Versuche

4-Hydroxy-indol (2): Man kocht 170 mg (1.24 mMol) *4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indol (1)*³⁾ in 50 ccm Mesitylen mit zwei Spatelspitzen 5proz. *Palladium/Kohle* unter Rückfluß. Nach 3 Stdn. wird noch heiß filtriert und der Katalysator mit heißem Mesitylen nachgewaschen. Beim Erkalten scheiden sich farblose Kristalle ab, aus Wasser Schmp. 97–100°, Ausb. 90 mg (57%). Das IR-Spektrum stimmt mit dem von *Stoll* und Mitarbb.²⁾ veröffentlichten überein. UV (Methanol): λ_{\max} 218 m μ (log ϵ 4.53), 265 (3.81), Schulter 290 (3.70).

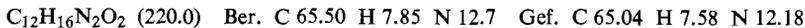
4-Hydroxy-1-äthoxycarbonyl-4-cyan-perhydro-indol (4): Man unterschichtet eine Lösung von 14.6 g (0.7 Mol) *4-Oxo-1-äthoxycarbonyl-perhydro-indol (3)*⁵⁾ in 100 ccm Äther mit einer gesätt. Lösung von 3.68 g (0.7 Mol) Ammoniumchlorid in Wasser. Unter starkem Rühren und Kühlen auf 0° tropft man eine Lösung von 3.4 g (0.7 Mol) *Natriumcyanid* in 20 ccm Wasser zu. Die Mischung wird in gut verschlossener Apparatur noch 3 Stdn. bei 20° gerührt, dann mit Wasser verdünnt, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Schmp. 144°, Ausb. 15.2 g (94%). Zur Analyse wurde aus Benzol oder Äther umkristallisiert.



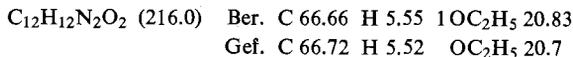
4-Acetoxy-1-äthoxycarbonyl-4-cyan-perhydro-indol (4a): Man versetzt 4.8 g (0.02 Mol) **4** mit 30 ccm *Acetanhydrid* und einem Tropfen konz. *Schwefelsäure*. Nach Abklingen der heftigen Reaktion erwärmt man noch 3 Stdn. auf dem Wasserbad, dampft überschüssiges Lösungsmittel i. Vak. ab und versetzt mit kaltem Wasser und Äther. Die Ätherlösung wird mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand bei 0.05 Torr/115–125° destilliert. Ausb. 4.1 g (72%). Das Destillat kristallisiert in der Kälte. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 94°.



1-Äthoxycarbonyl-4-cyan-2.3.3a.6.7.7a-hexahydro-indol (5): Man kocht 6.5 g (27 mMol) **4** mit 50 ccm über Leinöl destilliertem *Thionylchlorid* und 20 ccm *Dimethylformamid* 3 Stdn. unter Rückfluß, wobei das Cyanhydrin langsam in Lösung geht. Jetzt destilliert man überschüss. Thionylchlorid i. Vak. ab, versetzt mit Eiswasser, äthert aus, wäscht mit verd. Natriumcarbonatlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein. Das zurückbleibende Öl siedet bei 119–121°/0.05 Torr. Ausb. 4.6 g (70%).



1-Äthoxycarbonyl-4-cyan-2.3-dihydro-indol (7): Man kocht 1.0 g (14.5 mMol) **5** in 30 ccm Benzol mit 3.1 g (13.5 mMol) *2.3-Dichlor-5.6-dicyan-benzochinon-(1.4)*⁸⁾ 5 Stdn. unter Rückfluß. Beim Erkalten fällt überschüssiges Chinon und Dichlor-dicyan-hydrochinon aus und wird nach Stehenlassen über Nacht abgesaugt. Man wäscht mit etwas Benzol nach, entfernt noch gelöstes Hydrochinon mit verd. Natronlauge, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert das Benzol i. Vak. ab. Das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Stehenlassen. Schmp. 88–89° (aus Äthanol/Wasser), Ausb. 540 mg (56%).



⁹⁾ *R. P. Holysz*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4432 (1953).

4-Cyan-indol: Man kocht 1.7 g (7.7 mMol) **7** in 80 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 1.4 g (7.7 mMol) *N*-Brom-succinimid und etwas *Dibenzoylperoxid* 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Absaugen von Succinimid und Vertreiben des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das in 70 ccm Dimethylformamid mit 0.7 g Lithiumcarbonat und 1.3 g Lithiumjodid 12 Stdn. auf 120° erhitzt wird. Man verdünnt mit 100 ccm Wasser und äthert mehrfach aus. Die Ätherlösung wird gründlich mit Wasser gewaschen, um gelöstes Dimethylformamid zu entfernen.

Das nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Öl wird an 100 g Aluminiumoxid (nach Brockmann) mit Petroläther/Benzol (1 : 1) chromatographiert. Nach einem Vorlauf wird das reine *4-Cyan-indol* mit Benzol aus der Säule eluiert. Ausb. 0.51 g (62%), Schmp. 118–119° (aus Wasser).

[56/68]

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1968 — Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), 694 Weinheim/Bergstraße, Pappelallee 3, Postfach 129/149 — Fernsprecher (06201) 3635
Fernschreiber 465516 vchwh d

Das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält der Verlag sich vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die fotomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Preis jährlich DM 330.— zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 30.— (In diesen Preisen sind 5.5% Mehrwertsteuer enthalten.) Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 9, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 9075, mitgeteilt. — Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres, Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. —

Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Weinheim/Bergstr. und Bad Homburg v. d. H.