

Bernd Zeeh

Heterocyclen aus Isocyaniden, VI¹⁾

Synthese von Indol-Derivaten aus aromatischen Ketonen und tert.-Butylisocyanid

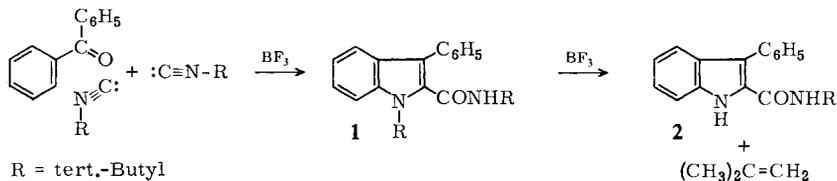
Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 9. August 1968)

Aromatische Ketone lassen sich mit tert.-Butylisocyanid in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat zu substituierten Indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamiden (**1–16**) umsetzen. Der Anwendungsbereich dieser Indolsynthese wird untersucht und ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen. Das massenspektrometrische Verhalten der Indole wird angegeben.

Obwohl die Verbindungsklasse der Isocyanide seit mehr als 100 Jahren bekannt ist²⁾, sind katalysierte Reaktionen zwischen Isocyaniden und Carbonylverbindungen erst vor kurzem aufgefunden worden^{3–6)}. Als Katalysatoren haben sich starke Lewis-Säuren wie Bortrifluorid bewährt. Dabei reagiert das eingesetzte Isocyanid mit der Carbonylverbindung im allgemeinen im Verhältnis 2 : 1.

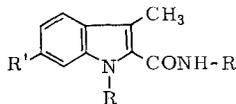
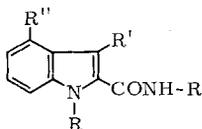
In der vorliegenden Arbeit wird die Umsetzung aromatischer Ketone mit tert.-Butylisocyanid untersucht, bei der Indol-Derivate gebildet werden⁶⁾. Aus Benzophenon und tert.-Butylisocyanid entsteht z. B. in Gegenwart von BF₃-Ätherat 1-tert.-Butyl-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (**1**). Die Ausbeute beträgt ca. 30%, bezogen auf tert.-Butylisocyanid, und ca. 90%, bezogen auf umgesetztes Benzophenon; ein Teil des eingesetzten Benzophenons wird unverändert zurückgewonnen.



- 1) Auszugsweise vorgetragen auf der Deutschen Chemiedozenten-Tagung, Hamburg, 2. 4.–6. 4. 1968; V. Mitteil.: H. Kessler und B. Zeeh, *Tetrahedron* [London] **24**, 6825 (1968).
- 2) Zur Entdeckungsgeschichte vgl. A. W. Hofmann, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **65**, 484 (1867); A. Gautier, *Ann. Chimie* [4] **17**, 204 (1869).
- 3) E. Müller und B. Zeeh, *Liebigs Ann. Chem.* **696**, 72 (1966).
- 4) B. Zeeh, *Chem. Ber.* **101**, 1753 (1968).
- 5) H.-J. Kabbe, *Angew. Chem.* **80**, 406 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 389 (1968); T. Saegusa, N. Taka-ishi und H. Fuji, *Tetrahedron* [London] **24**, 3795 (1968); B. Zeeh, *Tetrahedron Letters* [London], im Druck.
- 6) B. Zeeh, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 3881.

Die tert.-Butylgruppe am Indolstickstoff läßt sich als Isobutylen abspalten, wenn **1** mit BF_3 -Ätherat in Äther erwärmt wird. Diese Eliminierungsreaktion tritt zum Teil schon bei der Umsetzung von Isocyanid und aromatischem Keton ein, da mit relativ hohen BF_3 -Konzentrationen gearbeitet wird.

Um den Anwendungsbereich der neuen Indolsynthese zu untersuchen, wurden eine Reihe aromatischer Ketone mit tert.-Butylisocyanid umgesetzt: mit Benzil entsteht **3**, mit Acetophenon sowie *ortho*- und *para*-substituierten Acetophenonen die Indole **4–8**. Die Ausbeuten übersteigen im allgemeinen nicht 40% d. Th., bezogen auf Isocyanid⁷⁾.

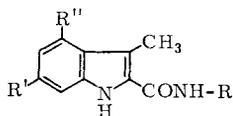


R = tert.-Butyl

	R'	R''
3	CO-C ₆ H ₅	H
4	CH ₃	H
5	CH ₃	OCH ₃

	R'
6	OCH ₃
7	C1
8	C ₆ H ₅

Bei der Umsetzung der Acetophenone wurden außerdem in wechselnden Mengen die Verbindungen **9–12** isoliert, die durch BF_3 -katalysierte Eliminierung von Isobutylen aus den entsprechenden 1-tert.-Butyl-indol-Derivaten entstehen⁸⁾.



R = tert.-Butyl

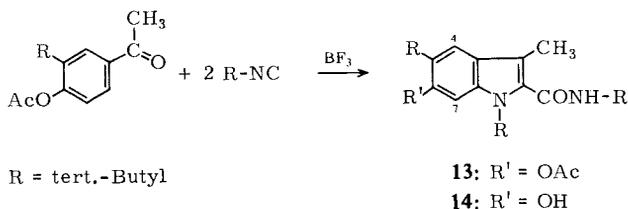
	R'	R''
9	H	H
10	C1	H
11	C ₆ H ₅	H
12	H	OCH ₃

Zum Strukturbeweis wurde **9** mit Alkali in Äthylenglykol zur bekannten 3-Methylindol-carbonsäure-(2) verseift.

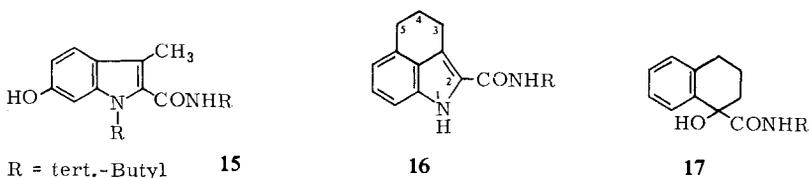
Setzt man 4-Acetoxy-3-tert.-butyl-acetophenon mit tert.-Butylisocyanid um, so erfolgt der Ringschluß nach der sterisch weniger gehinderten Seite. Man erhält 6-Acetoxy-3-methyl-1.5-di-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (**13**). Die Stellung der Substituenten im Benzolring von **13** folgt aus dem NMR-Spektrum, das die beiden aromatischen Protonen an C-4 und C-7 als Singulets (τ 2.50 und 2.68) zeigt. Reduktion von **13** mit LiAlH_4 führt zum freien Phenol **14**, während der Amid-Rest bei diesen Bedingungen noch nicht angegriffen wird.

⁷⁾ Es wurden keine Versuche unternommen, die Reaktionsbedingungen bezüglich der Ausbeute zu optimieren.

⁸⁾ Die Eliminierung der tert.-Butylgruppe vom Indolstickstoff hängt von den Reaktionsbedingungen ab, so daß früher⁶⁾ bei einigen Acetophenonen nur die Sekundärprodukte **9–12** isoliert wurden. Bei Einhaltung der hier angegebenen Bedingungen ist das 1-tert.-Butyl-Derivat (**3–8**) jedoch stets Hauptprodukt der Reaktion.



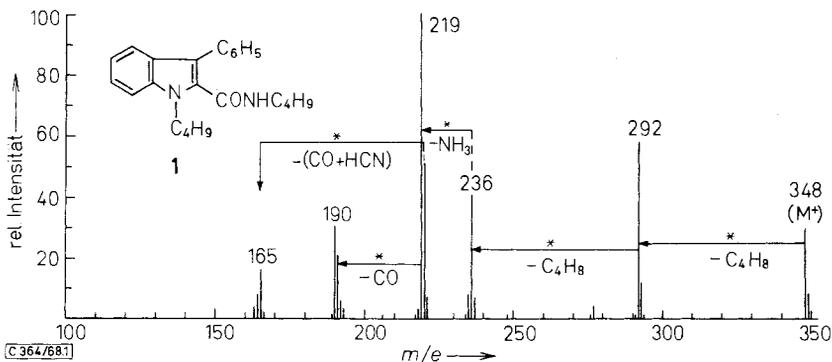
Verwendet man Acetoxy-phenyl-ketone zur Indolsynthese, so muß allerdings mit der Abspaltung des Acetylrestes unter dem Einfluß von Bortrifluorid gerechnet werden. Bei der Umsetzung von 4-Acetoxy-acetophenon wurde z. B. das Indol-Derivat **15** isoliert.



Cyclische Ketone reagieren ebenfalls nur noch mit mäßigen Ausbeuten. Mit Tetralon-(1) wurde z. B. **16** erhalten sowie eine geringe Menge des *Passerini*-Produktes⁹⁾ **17**.

Furil und 2-Acetyl-thiophen reagieren dagegen mit tert.-Butylisocyanid nicht zu analogen Heterocyclen, sondern addieren mehr als zwei Isocyanid-Moleküle, wobei Carbonsäureamide noch unbekannter Struktur gebildet werden.

Von allen Indol-Derivaten wurden die Elektronenstoß-Massenspektren aufgenommen, aus denen sich ein einheitliches Fragmentierungsverhalten dieser Verbindungen ableitet. Dies sei am Beispiel von **1** erläutert. Aus der Abbild. ist ersichtlich, daß

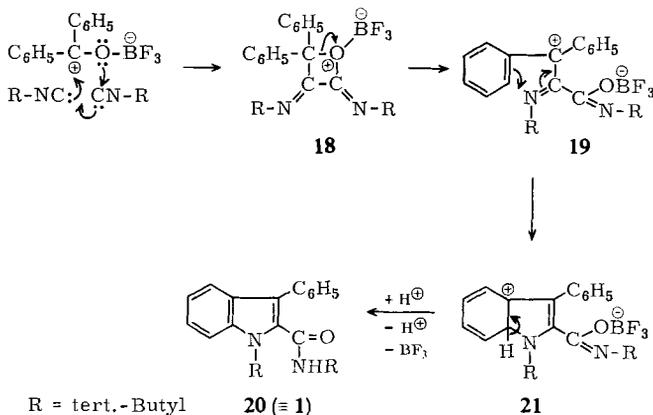


⁹⁾ Die sog. *Passerini*-Produkte bilden sich aus Isocyanid, Keton und H₂O; vgl. I. Hagedorn und U. Eholzer, Chem. Ber. **98**, 936 (1965).

zunächst die tert.-Butylreste als Isobutylen¹⁰⁾ abgespalten werden; danach folgt Eliminierung des Amidstickstoffs als NH₃ sowie Abspaltung von CO. Für alle Fragmentierungen werden „metastabile Peaks“ beobachtet¹¹⁾.

Zum Mechanismus von BF₃-katalysierten Reaktionen zwischen Isocyaniden und Carbonylverbindungen

Die Bildung von Indol-Derivaten aus aromatischen Ketonen und tert.-Butylisocyanid beginnt vermutlich mit dem schon früher^{3,4)} formulierten nucleophilen Angriff eines Isocyanid-Moleküls auf die aktivierte Carbonylgruppe. Die Addition des zweiten Isocyanid-Moleküls führt sehr wahrscheinlich zur Ausbildung eines viergliedrigen Ringes (**18**), da inzwischen die BF₃-katalysierte Bildung von Oxetanen aus Isocyaniden und Carbonylverbindungen nachgewiesen wurde^{5,12)}. Der Oxetan/BF₃-Komplex (**18**) kann sich durch Ringöffnung am Sauerstoff (**18** → **19**), erneuten Ringschluß zum Stickstoff (**19** → **21**) und anschließende Rearomatisierung zum Indol **20** stabilisieren:



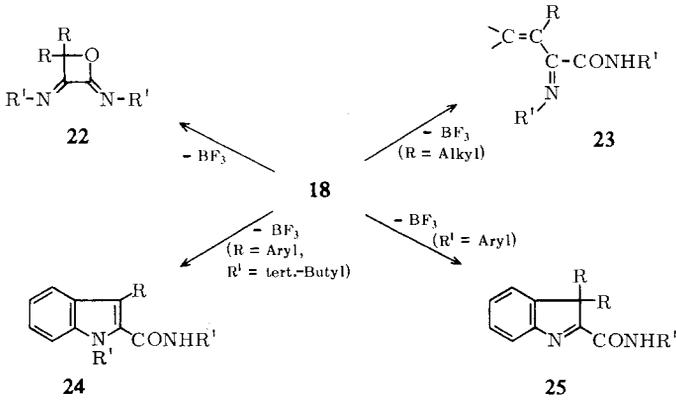
18 kann außerdem als ein zentrales Zwischenprodukt aufgefaßt werden, aus dem alle bisher aufgefundenen Reaktionstypen erklärbar sind. Unter milden Bedingungen, d. h. tiefe Temperatur und geringe BF₃-Konzentration, entstehen als Hauptprodukte die Oxetane **22**⁵⁾ selbst. Bei Anwendung größerer Katalysatormengen entstehen dagegen je nach Art der Substituenten an der Carbonyl- bzw. Isocyan-Gruppe die Umlagerungsprodukte **23**³⁾, **24** oder **25**⁴⁾.

Die früher angegebenen Mechanismen zur Bildung von **23**³⁾ und **25**⁴⁾ sollten deshalb ebenfalls um die Oxetan-Zwischenstufe **18** als Primärprodukt erweitert werden.

¹⁰⁾ Die Zusammensetzung aller in der Abbild. angegebenen Ionen mit einer Intensität > 10% wurde durch exakte Massenmessungen ermittelt.

¹¹⁾ In der Abbild. jeweils durch Sternchen (*) angedeutet.

¹²⁾ Oxetane als Zwischenprodukte bei einer BF₃-katalysierten Isocyanid-Reaktion³⁾ wurden bereits von N. P. Gambaryan, *Ž. vses. chim. Obšč.* **12**, 65 (1967); *C. A.* **66**, 94 400 (1967), formuliert.



Herrn Professor *E. Müller* danke ich für großzügige Förderung, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachbeihilfe, Fräulein *Ute Sautter* für fleißige Mitarbeit sowie den Herren Dr. *H. B. Stegmann* und *F. Stöcker* für die Überlassung von 4-Acetoxy-3-tert.-butylacetophenon.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Von allen neuen Verbindungen wurde massenspektrometrisch das Molekulargewicht bestimmt. UV-Spektren (Tab.) wurden in 95proz. Äthanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 2 aufgenommen, NMR-Spektren in CDCl_3 mit TMS als innerem Standard. Die IR-Spektren (KBr) der Indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamide zeigen folgende charakteristische Banden: in den Bereichen 3250–3400/cm Amid-NH, 1620–1640/cm Amid I und 1520–1545/cm Amid II; wenn der Indolstickstoff unsubstituiert ist, tritt eine weitere NH-Bande bei ca. 3450/cm auf.

a) Allgemeine Methode zur Herstellung von Indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamiden

Zu einer Lösung aus 10–50 mMol *Keton*, 50–100 mMol *tert.-Butylisocyanid* und 10–20 ccm Petroläther¹³⁾ werden bei 0° unter Rühren innerhalb von 30 Min. 4 ccm BF_3 -Ätherat in 20 ccm absol. Äther getropft. Anschließend wird noch 1–2 Stdn. bei 0° gerührt, bis kein Isocyanid-Geruch mehr wahrnehmbar ist. Man versetzt mit 50 ccm Petroläther, trennt die beiden vorhandenen Phasen und verwirft die obere, in der sich der größte Teil nicht umgesetzten Ketons befindet. Die untere Phase wird mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Das resultierende Öl¹⁴⁾ wird an 200 g Kieselgel (Woelm, Akt.-St. II) mit Petroläther/Benzol-Gemischen steigender Polarität chromatographiert. Dabei werden die Produkte in folgender Reihenfolge eluiert: nicht umgesetztes Keton, Hauptprodukt (Typ 1), Indol ohne tert.-Butylgruppe (Typ 2) und zuletzt *Passerini*-Produkt oder andere Nebenprodukte, die nicht identifiziert wurden. Nach dieser Methode wurden hergestellt:

1-tert.-Butyl-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (1): Aus 5.5 g (30 mMol) *Benzophenon* und 4.2 g (50 mMol) *tert.-Butylisocyanid*; Ausb. 2.7 g (30%, bez. auf Isocyanid); Schmp. 183–184° (aus Petroläther/Benzol).

NMR: τ 8.12 und 8.85 (s, 2 tert.-Butyl), 4.52 (s, NH).

¹³⁾ Bei schwer löslichen Ketonen wird absol. Benzol oder Äther verwendet. Mit Äther tritt jedoch keine Phasentrennung ein, und die isolierbaren Ausbeuten können dabei abnehmen.

¹⁴⁾ In einigen Fällen kristallisiert das Indol-Derivat teilweise schon beim Stehenlassen aus.

UV-Absorption und analytische Daten von substituierten
 Indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamiden

Substituenten	UV in Äthanol		Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
	λ_{\max} [μ]	(log ϵ)		C	H	N
1-tert.-Butyl-3-phenyl- (1)	225 (4.5) 283 (4.0)		C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O (348.5)	Ber. 79.27 Gef. 79.18	8.10 8.11	8.04 7.91
3-Phenyl- (2)	299 (4.2)		C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O (292.4)	Ber. 78.01 Gef. 77.79	6.90 6.84	9.58 9.30
1-tert.-Butyl-3-benzoyl- (3)	216 (4.6) 252 (4.2) 321 (3.8)		C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂ (376.5)	Ber. 76.56 Gef. 76.46	7.50 7.71	7.44 7.50
3-Methyl-1-tert.-butyl- (4)	227 (4.4) 286 (3.9)		C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O (286.4)	Ber. 75.48 Gef. 75.36	9.15 9.36	9.78 9.33
4-Methoxy-3-methyl- 1-tert.-butyl- (5)	227 (4.5) 278 (3.9) 298 (3.9)		C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ (316.4)	Ber. 72.11 Gef. 72.16	8.92 8.62	8.85 9.12
6-Methoxy-3-methyl- 1-tert.-butyl- (6)	—		C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ (316.4)	Ber. 72.11 Gef. 71.91	8.92 9.14	8.85 9.06
6-Chlor-3-methyl-1-tert.-butyl- (7)	233 (4.5) 295 (3.95)		C ₁₈ H ₂₅ ClN ₂ O (320.8)	Ber. 67.38 Gef. 67.31	7.85 8.18	8.73 9.05
3-Methyl-1-tert.-butyl- 6-phenyl- (8)	257 (4.6) 302 (4.3)		C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O (362.5)	Ber. 79.51 Gef. 79.60	8.34 8.46	7.73 7.97
3-Methyl- (9)	223 (4.4) 293 (4.2)		C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O (230.3)	Ber. 73.01 Gef. 72.79	7.88 7.91	12.17 12.19
6-Chlor-3-methyl- (10)	228 (4.5) 304 (4.3)		C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O (264.8)	Ber. 63.51 Gef. 63.80	6.48 6.60	10.58 10.51
3-Methyl-6-phenyl- (11)	255 (4.6) 313 (4.5)		C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O (306.4)	Ber. 78.40 Gef. 78.32	7.24 7.21	9.14 8.99
4-Methoxy-3-methyl- (12)	290 (4.2) ^{a)} 235 (4.5)		C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ (260.3)	Ber. 69.20 Gef. 69.45	7.74 8.02	10.76 10.70
6-Acetoxy-3-methyl-1.5-di-tert.-butyl- (13)	—		C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₃ (400.5)	Ber. 71.96 Gef. 71.96	9.06 8.88	6.99 7.29
6-Hydroxy-3-methyl-1.5-di-tert.-butyl- (14)	—		C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₂ (358.5)	Ber. 73.70 Gef. 73.52	9.56 9.48	7.81 7.95
6-Hydroxy-3-methyl-1-tert.-butyl- (15)	229 (4.3) 315 (4.0)		C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ (302.4)	Ber. 71.49 Gef. 71.72	8.67 8.85	9.26 9.13
1.3.4.5-Tetrahydro-benz[cd]indol- carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (16)	232 ^{b)} (4.4) 294 (4.3)		C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O (256.3)	Ber. 74.96 Gef. 75.02	7.86 8.10	10.93 10.70

a) Schulter bei 310 $m\mu$; b) sehr breit.

1-tert.-Butyl-3-benzoyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (3): Aus 5.0 g Benzil und 4.2 g tert.-Butylisocyanid in ccm 40 Benzol/Petroläther (1 : 1); Ausb. 1.3 g; Schmp. 160—161° (aus Aceton/Petroläther).

NMR: τ 8.10 und 8.81 (s, 2 tert.-Butyl), 3.75 (s, NH).

3-Methyl-1-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (4): Aus 10.0 g Acetophenon und 4.2 g tert.-Butylisocyanid; Ausb. 1.1 g; Schmp. 162—163° (aus Aceton/Petroläther).

NMR: τ 8.19 und 8.51 (s, 2 tert.-Butyl), 7.7 (s, CH₃).

4-Methoxy-3-methyl-1-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (5): Aus 4.4 g 2-Methoxyacetophenon und 3.5 g tert.-Butylisocyanid; Ausb. 1.1 g; Schmp. 191—192° (Aceton/Petroläther).

NMR: τ 8.23, 8.54 (s, 2 tert.-Butyl), 7.56, 6.12 (s, 2 CH₃), 4.25 (s, NH).

6-Methoxy-3-methyl-1-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (6): Aus 9.0 g 4-Methoxyacetophenon und 8.0 g tert.-Butylisocyanid; Ausb. 3.1 g; Schmp. 185—186° (aus Äthylacetat/Petroläther).

NMR: τ 8.20 und 9.51 (s, 2 tert.-Butyl), 4.28 (s, NH), 7.73 (s, CH₃), 6.12 (s, CH₃O).

6-Chlor-3-methyl-1-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (7): Aus 4.5 g 4-Chlor-acetophenon und 3.5 g tert.-Butylisocyanid; Ausb. 1.2 g; Schmp. 169–170° (aus Benzol/Petroläther).

3-Methyl-1-tert.-butyl-6-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (8): Aus 4.0 g 4-Phenyl-acetophenon und 3.0 g tert.-Butylisocyanid; Ausb. 0.95 g; Schmp. 172–173° (aus Benzol/Petroläther).

6-Acetoxy-3-methyl-1.5-di-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (13): Aus 3.0 g 4-Acetoxy-3-tert.-butyl-acetophenon¹⁵⁾ und 3.5 g tert.-Butylisocyanid; Ausb. 1.1 g; Schmp. 212–213° (aus Aceton/Petroläther).

NMR: τ 8.59, 8.53, 8.22 (s, 3 tert.-Butyl), 7.63, 7.71 (s, 2 CH₃), 4.3 (NH), 2.50 und 2.68 (s, 2 arom. Protonen).

6-Hydroxy-3-methyl-1-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (15): Aus 3.0 g 4-Acetoxy-acetophenon und 3.5 g tert.-Butylisocyanid in 20 ccm absol. Äther; bei der Chromatographie erhält man einen öligen Vorlauf, in dem sich neben Ausgangsketon auch 4-Hydroxy-acetophenon befindet, sowie 600 mg von 13; Schmp. 216–218° (Zers., aus Äthylacetat).

1.3.4.5-Tetrahydro-benz[cd]indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (16): Aus 2.9 g frisch dest. Tetralon-(1) und 1.66 g tert.-Butylisocyanid; Ausb. 250 mg; Schmp. 195–196° (aus Äthylacetat/Petroläther).

NMR: τ 8.47 (s, tert.-Butyl), 4.2 und 1.5 (s, 2 NH).

Aus dem Nachlauf der Chromatographie wurden noch 30 mg 1-Hydroxy-tetralin-carbonsäure-(1)-tert.-butylamid (17) isoliert; Schmp. 193–194° (aus Äthylacetat/Petroläther).

IR (KBr): 3400 (OH), 3300 (NH), 1640 und 1530/cm (Amid I und II).

C₁₅H₂₁NO₂ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66 Gef. C 72.91 H 8.29 N 5.80

b) Eliminierung der tert.-Butylgruppe am Indolstickstoff

3-Phenyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (2): 50 mg 1 werden in 10 ccm absol. Äther mit 2 Tropfen BF₃-Ätherat 30 Min. gekocht. Anschließend wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative DC gereinigt; Ausb. 25 mg; Schmp. 195–196° (aus Benzol/Petroläther).

Analog können die Verbindungen 9–12 hergestellt werden; sie entstehen auch nach Methode a) in wechselnden Mengen als Nebenprodukte und werden bei der Chromatographie nach dem Hauptprodukt von der Säule eluiert.

3-Methyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (9): Schmp. 199–200° (aus Aceton/Petroläther).

NMR: τ 8.47 (s, tert.-Butyl), 4.05 (s, NH), 7.46 (s, CH₃).

6-Chlor-3-methyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (10): Schmp. 192–193° (aus Benzol/Petroläther).

3-Methyl-6-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (11): Schmp. 237–238° (aus Äthylacetat/Petroläther).

4-Methoxy-3-methyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (12): Schmp. 205–206° (aus Äthylacetat/Petroläther).

NMR: τ 8.49 (s, tert.-Butyl), 7.26, 6.12 (s, 2 CH₃), 4.1, 0.4 (s, 2 NH).

¹⁵⁾ Hergestellt aus 2-tert.-Butyl-phenol, Acetylchlorid und AlCl₃ bei 0° nach Friedel-Crafts; Sdp.₁₀ 100–103°.

c) *6-Hydroxy-3-methyl-1.5-di-tert.-butyl-indol-carbonsäure-(2)-tert.-butylamid (14)*: Zu einer Suspension von 200 mg $LiAlH_4$ in 10 ccm absol. Äther werden unter Rühren 100 mg **13** in 20 ccm absol. Äther getropft und 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit Äthylacetat und Wasser zersetzt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Präparative DC des Rückstandes (in $CHCl_3$) ergibt 40 mg **14**; Schmp. 214–215° (aus Äthylacetat/Petroläther).

d) *Hydrolyse des Carbonsäureamid-Restes von 9*

3-Methyl-indol-carbonsäure-(2): 100 mg **9** werden in 4 ccm Äthylenglykol mit 0.4 g KOH 90 Min. gekocht. Anschließend gibt man 5 ccm Wasser zu und extrahiert mit Äther. Die wäßr. Phase wird angesäuert und wieder mit Äther extrahiert, in dem sich die freie Säure befindet; nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen erhält man Kristalle; 30 mg; Schmp. 163–164° (aus Benzol/Petroläther; Lit.¹⁶): 163–164°). Die Carbonsäure decarboxyliert teilweise schon bei der Herstellung, was am Auftreten des typischen Skatol(3-Methyl-indol)-Geruches feststellbar ist.

¹⁶ *W. Wislicenus*, Liebigs Ann. Chem. **246**, 335 (1888).